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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 June 2018 (28.06.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/114786 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 333/58 (2006.01) *C07D 241/12* (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 277/56* (2006.01)
C07D 333/28 (2006.01) *C07D 213/56* (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2017/083290

(22) International Filing Date:
18 December 2017 (18.12.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
16206750.8 23 December 2016 (23.12.2016) EP

(71) Applicant: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors: **BÄURLE, Stefan**; Fischzug 21H, 10245 Berlin (DE). **DAVENPORT, Adam, James**; c/o Evotec (UK) Limited, 114 Innovation Drive, Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ (GB). **STIMSON, Christopher**; c/o Evotec (UK) Limited, 114 Innovation Drive, Milton Park, Oxfordshire OX14 4RZ (GB). **NAGEL, Jens**; Gemeindegarten 9, 55442 Daxweiler (DE). **SCHMIDT, Nicole**; 333 Beale Street #4G, San Francisco, CA 94103 (US). **ROTGERI, Andrea**; Damwildsteig 21, 13503 Berlin (DE). **GRÖTICKE, Ina**; Kamminer Str. 36, 10589 Berlin (DE). **RAUSCH, Alexandra**; Schönhauser Str. 54C, 13158 Berlin (DE). **KLAR, Jürgen**; Leipziger Straße 6, 42109 Wuppertal (DE). **DYRKS, Thomas**; Spießweg 90, 13437 Berlin (DE).

(74) Agent: **BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).

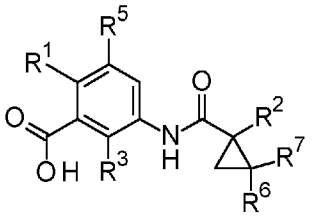
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,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

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

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

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

(54) Title: CARBOXYLIC ACID AROMATIC AMIDES AS ANTAGONISTS OF BRADYKININ B1 RECEPTOR



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to carboxylic acid aromatic amides compounds of general formula (I) as described and defined herein, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a diseaseas a sole agent or in combination with other active ingredients.

WO 2018/114786 A1

AMIDAS AROMÁTICAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE BRADIQUININA B1

La presente invención se refiere a amidas aromáticas de ácidos carboxílicos de la fórmula general (I) como se describen y definen en el presente, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, así como al uso de dichos compuestos en la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno, y para el tratamiento, como agente único o en combinación con otros ingredientes activos, de dolores que están asociados con esas enfermedades, en particular, de trastornos asociados al receptor B1 de la bradiquinina que están relacionados con la inflamación, o al menos parcialmente provocados por eventos neurogénicos, como enfermedades relacionadas con el dolor crónico o dolor frecuente tales como, entre otras, osteoartritis, artritis reumatoide, gota, enfermedad inflamatoria del intestino y endometriosis y enfermedades relacionadas con la activación y/o sobrerregulación del receptor B1 de la bradiquinina en tejidos afectados, tales como, entre otros, asma, fibrosis en diversos tejidos o diabetes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos químicos que antagonizan los efectos del receptor B1 de la bradiquinina humana (nombre del gen: BDKRB1, ident. del gen: 623).

El receptor B1 de la bradiquinina es un receptor unido a membrana y acoplado a una proteína G, que está relacionado con un sistema de segundo mensajero que desencadena un aumento de las concentraciones intracelulares de calcio. La vía de señalización principal está relacionada con la proteína Gq y la fosfolipasa C (Leeb-Lundberg, L. M. et al. (2005), *Pharmacol Rev* 57(1): 27-77). Se ha demostrado que la activación del receptor B1 de la bradiquinina es proalgésica, profibrótica y proinflamatoria, mientras que los antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina tuvieron efectos antiinflamatorios y analgésicos evidentes en diversos modelos animales (Gougat, J. B. et al. (2004), J Pharmacol Exp Ther 309(2): 661-669; Dias, J. P. et al. (2007), Br J Pharmacol 152(2): 280-287;

Schuelert, N. et al. (2015), Eur J Pain 19(1): 132-142). Como consecuencia de la actividad del receptor B1 de la bradiquinina, se observó lo siguiente: mayores niveles de expresión génica y de proteína de citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, Il-6 e Il-8, que atraen y activan leucocitos inflamatorios; mayores niveles de PGE2 (prostaglandina 2) y, por lo tanto, activación de la vía de prostaglandinas relacionadas con la inflamación; fosforilación y sobrerregulación de los receptores TRPV1 (receptor vanilloide de potencial transitorio 1) que son mediadores importantes de la transducción del dolor y la inducción de inflamación neurogénica (liberación de neuropéptidos en tejido inflamado) (Phagoo, S. B. et al. (1999). Mol Pharmacol 56(2): 325-333; Westermann, D. et al. (2009), Diabetes 58(6): 1373-1381; Walsh, D. A. et al. (2006), Curr Drug Targets 7(8): 1031-1042; Farkas S. et al. (2011), Drugs of the Future 36(4): 301-319). Los agonistas del receptor B1 de la bradiquinina se producen a nivel endógeno por el sistema activado de calicreína-quinina. Este sistema consiste en quininógenos circulantes, las enzimas proteolíticas calicreínas expresadas de manera ubicua que se activan por daño tisular, y las quininas formadas por kalicreínas activadas a partir de quininógenos (Review Fincham, C. I. et al. (2009), Expert Opin Ther Pat 19(7): 919-941). Estas quininas (por ejemplo, bradiquinina, kalidina, des-Arg9-bradiquinina, des-Arg10-kalidina) son péptidos proinflamatorios que median respuestas vasculares y de dolor a la lesión tisular, con funciones en homeostasis cardiovascular, contracción o relajación del músculo liso, inflamación y nocicepción. Ejercen la mayoría de sus efectos mediante la interacción con dos clases de receptores acoplados a proteínas G llamados "receptor 1 y 2 de la bradiquinina". La clasificación de los receptores de quinina se logró por primera vez mediante estudios farmacológicos realizados originalmente a fines de los años 70. Durante los años 90, la existencia de los receptores B1 y B2 de la bradiquinina se corroboró mediante clonación y estudios de deleción genética (Menke, J. G. et al. (1994), J Biol Chem 269(34): 21583-21586). Los últimos 30 años de investigación sobre el sistema de quininas han indicado que tanto el receptor B1 como el receptor B2 de la bradiquinina intervienen en el dolor y la inflamación (Leeb-Lundberg, L. M. et al. (2005), Pharmacol Rev 57(1): 27-77; Marceau, F. (2005), Trends Pharmacol Sci 26(3): 116-118; Marceau, F. (2004), Nat Rev Drug Discov 3(10): 845-852; Chen, J. J. et al. (2007), Expert Opin Ther Targets 11(1): 21-35).

Se ha demostrado que el receptor B2 se expresa ampliamente de manera constitutiva en la mayoría de los tejidos de mamíferos. Por el contrario, el receptor B1 de la bradiquinina no se expresa mayormente de manera constitutiva en condiciones normales, pero está sobrerregulado en diversas afecciones inflamatorias, tales como asma, artritis y osteoartritis, sepsis y diabetes tipo 1, así como por algunas enfermedades neuropatológicas, tales como epilepsia, accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple. La sobrerregulación del receptor B1 de la bradiquinina puede ser inducida, por ejemplo, por Il-1beta (Phagoo, S. B.et al. (1999), Mol Pharmacol 56(2): 325-333) y por la activación del receptor B2 de la bradiquinina (activación de NF-kB que conduce a la expresión de Il1b en fibroblastos) (Leeb-Lundberg, L. M. et al. (2005), Pharmacol Rev 57(1): 27-77).

Una vez sobrerregulado, el receptor B1 de la bradiquinina se expresa en neuronas, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células del músculo liso y el endotelio vascular (Fincham, C. I. et al. (2009), Expert Opin Ther Pat 19(7): 919-941). Descubrimientos recientes sugieren que el receptor B1 de la bradiquinina expresado en el sistema nervioso periférico y central participa en el procesamiento del dolor inflamatorio (Schuelert, N. et al. (2015). Eur J Pain 19(1): 132-142).

A diferencia del receptor B2 de la bradiquinina y de muchos otros GPCR (receptores acoplados a una proteína G), el receptor B1 de la bradiquinina no muestra internalización inducida por agonista ni desensibilización importante (Prado, G. N. et al. (2002), J Cell Physiol 193(3): 275-286; Eisenbarth, H. et al. (2004), Pain 110(1-2): 197-204). La activación del receptor B1 de la bradiquinina desencadena la autoinducción del receptor. Esto podría conducir a un aumento de los procesos inflamatorios o inductores del dolor.

Por lo tanto, se ha sugerido que el receptor B1 de la bradiquinina desempeña una función fundamental que incluye, pero no se limita a, varias enfermedades crónicas que comprenden diabetes, fibrosis, inflamación, neuroinflamación, neurodegeneración, dolor inflamatorio y dolor neuropático (Campos, M. M. et al. (2006), Trends Pharmacol Sci 27(12): 646-651; Wang, P. H. et al. (2009), Int Immunopharmacol 9(6): 653-657; Passos, G. F. et al. (2013), Am J Pathol 182(5): 1740-1749; Gobeil, F. et al. (2014), Peptides 52: 82-89; Huart, A. (2015), Front Pharmacol 6: 8). La contribución de la activación del receptor B1 de la bradiquinina en los procesos de inflamación y dolor está respaldada por la

demostración de que ratones desactivados para el receptor B1 de la bradiquinina presentan una muy baja respuesta a estímulos nociceptivos y proinflamatorios (Ferreira, J. et al. (2001), Neuropharmacology 41(8): 1006-1012; Ferreira, J. et al. (2005), J Neurosci 25(9): 2405-2412). El impacto terapéutico del bloqueo del receptor B1 de la bradiquinina para enfermedades relacionadas con la inflamación está respaldado, además, por las propiedades farmacológicas de los antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina observadas en muchos modelos de dolor inflamatorio y neuropático (Gougat, J. B. et al. (2004), J Pharmacol Exp Ther 309(2): 661-669; Fox, A. et al. (2005), Br J Pharmacol 144(7): 889-899).

El hecho de que la expresión del receptor B1 de la bradiquinina se induzca en condiciones de enfermedad plantea claramente la posibilidad de que el uso terapéutico de antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina carezca de efectos adversos no deseados. Esta propiedad respalda la idoneidad de los antagonistas de receptores B1 de la bradiquinina para el tratamiento de enfermedades benignas como la endometriosis debido a la relación positiva beneficio-riesgo que se espera. Las poblaciones de pacientes para el dolor nociceptivo y dolor neuropático son numerosas, y están manejadas por otras tendencias sanitarias que requieren el alivio del dolor. El dolor crónico de intensidad moderada a fuerte se presenta en el 19 % de los europeos adultos, lo que afecta seriamente la calidad de su vida social y laboral (Breivik et al., Eur J Pain. 2006 May;10(4):287-333). Lamentablemente, los tratamientos actuales para el dolor solo tienen eficacia parcial, y muchos provocan efectos secundarios debilitantes, peligrosos y/o que alteran el estilo de vida. Por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como aspirina, ibuprofeno e indometacina, tienen una eficacia moderada contra el dolor inflamatorio, pero también son tóxicos para los riñones, y las dosis altas tienden a provocar irritación gastrointestinal, ulceración, hemorragia, confusión y aumento del riesgo cardiovascular. Cabe señalar que Vioxx se retiró del mercado en 2004 debido a un riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los pacientes tratados frecuentemente con opioides experimentan confusión y estreñimiento, y el uso de opiáceos a largo plazo se asocia con tolerancia y adicción. Los anestésicos locales tales como lidocaína y mexiletina inhiben el dolor y provocan simultáneamente la pérdida de la sensación normal. Además,

cuando se usan de manera sistémica, los anestésicos locales se asocian con efectos cardiovasculares adversos. Por lo tanto, existe actualmente una necesidad insatisfecha en el tratamiento del dolor crónico en general.

Especialmente en el campo de la terapia ginecológica, la endometriosis es la enfermedad asociada con el dolor pélvico crónico que afecta gravemente la calidad de vida de las pacientes. En general, aproximadamente el 11% de las mujeres de entre 15 y 49 años se ven afectadas por la endometriosis, y el 6% de las mujeres padecen otros síntomas que sugieren endometriosis. Los principales síntomas de endometriosis son dolor pélvico crónico o frecuente, dispareunia, disquexia, disuria y fecundidad baja o esterilidad. Estos síntomas afectan seriamente la calidad de vida de las pacientes. El diagnóstico de la enfermedad abarca una historia clínica completa, un examen físico y una laparoscopia. Como la confirmación definitiva de la endometriosis solo puede realizarse de manera invasiva y a menudo los síntomas no son específicos, el tiempo promedio desde los síntomas iniciales hasta el diagnóstico de endometriosis es de aproximadamente 7-10 años. Por lo tanto, la endometriosis no está correctamente diagnosticada y el número de mujeres afectadas puede ser mucho mayor de lo esperado. El estudio EndoCost publicado recientemente demostró que el costo de pérdida de productividad de € 6298 por mujer era el doble del costo de asistencia sanitaria de € 3113 por mujer, impulsado principalmente por cirugía y visitas de control (Gao, X. et al. (2006), Fertil Steril 86(6): 1561-1572; Simoens S, et al. Hum Reprod (2012), 27(5):1292-9; De Graaff A, et al. (2013), Hum Reprod; 28(10): 2677-85).

La endometriosis se caracteriza por el crecimiento de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, formando tumores benignos (lesiones) en la parte afectada del cuerpo. Dependiendo de la ubicación e inervación de la lesión, se aprecia la intensidad de los síntomas de dolor. La sobrerregulación de diversos marcadores de inflamación observados en el tejido afectado y en el tejido peritoneal pone de manifiesto el carácter inflamatorio de la enfermedad (Stratton, P. et al. (2011), Hum Reprod Update 17(3): 327-346; Gao, X. et al. (2006), Fertil Steril 86(6): 1561-1572; Laux-Biehlmann et al. (2015), Trends Pharmacol Sci 36(5): 270-276). El receptor B1 de la bradiquinina se identificó en lesiones por endometriosis

mediante tinción inmunohistoquímica (IHC) (Yoshino et al. Journal of Reproductive Immunology 112 (2015) 121–140; www.proteinatlas.org) y el análisis de la expresión del ARNm del receptor B1 de la bradiquinina en el tejido afectado muestra una correlación positiva con la intensidad del dolor informada por pacientes con endometriosis. Los datos que describen una participación de los receptores B1 de la bradiquinina en el impacto de los resultados de un modelo de endometriosis en ratones (Jingwei, C. et al. (2015), J Tradit Chin Med 35(2): 184-191) respaldan el concepto de tratar la endometriosis con antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina.

La presunta endometriosis se trata inicialmente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o anticonceptivos orales mixtos (COC) usados para una indicación no autorizada. Este procedimiento retarda el diagnóstico de endometriosis. La laparoscopia es el método de referencia para el diagnóstico de endometriosis que se realiza cuando las opciones de tratamiento inicial no fueron eficaces. Durante la laparoscopía, las lesiones por endometriosis se extirpan. Sin embargo, este procedimiento va acompañado de una alta tasa de recurrencia. Aproximadamente, el 70% de las pacientes tratadas tienen síntomas persistentes que no se tratan. Hoy en día no se dispone de medicamentos a largo plazo para pacientes con endometriosis que no responden a COC/P (anticonceptivos orales mixtos/progestina), en las cuales los COC y las progestinas no fueron eficaces. El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) usado como terapia de segunda línea (sin pruebas de superioridad frente a la primera línea), está aprobado únicamente para el corto plazo (6 meses). Después de la aplicación de agonistas de GnRH, los niveles sistémicos de estradiol se suprimen hasta en un 90%, lo que conduce a la castración química con efectos secundarios menopáusicos, tales como sofocos y pérdida de masa ósea. Por lo tanto, se necesitan con urgencia nuevas opciones de tratamiento a largo plazo con efectos secundarios reducidos y alta eficacia para pacientes con endometriosis que no responden a COC/P.

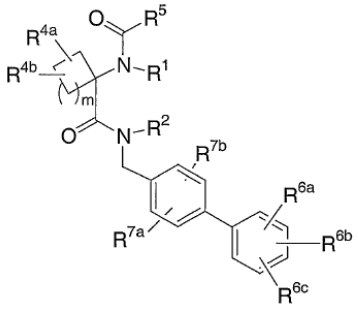
En este contexto, los antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina son valiosos para el tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación o al

menos parcialmente provocados por eventos neurogénicos, como enfermedades relacionadas con el dolor crónico o afecciones dolorosas frecuentes, tales como, pero sin limitarse a, osteoartritis (Kaufman, G. N. et al. (2011), Arthritis Res Ther 13(3): R76), artritis reumatoide (Cassim, B. et al. (2009), Rheumatology 48(5): 490-496), gota (Silva, C. R. et al. (2016), Ann Rheum Dis 75(1): 260-268), quemaduras, incluso las solares (Eisenbarth, H. et al. (2004), Pain 110(1-2): 197-204), enfermedad inflamatoria del intestino, endometriosis (Yoshino et al. Journal of Reproductive Immunology 112 (2015) 121–140; Laux-Biehlmann et al. (2015), Trends Pharmacol Sci 36(5): 270-276; Jingwei, C. et al. (2015), J Tradit Chin Med 35(2): 184-191), preeclampsia (Moyes, A. J. et al. (2014), Hypertens Pregnancy 33(2): 177-190), neuropatía diabética (Dias, J. P. et al. (2007), Br J Pharmacol 152(2): 280-287) incluida la neuropatía relacionada con la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, inflamación cardíaca (Westermann, D. et al. (2009), Diabetes 58(6): 1373-1381), inflamación renal (Bascands, J. et al. (2009), Biochem Biophys Res Commun 386(2): 407-412), pancreatitis y enfermedades relacionadas con la activación y/o sobrerregulación de receptores B1 de la bradiquinina en tejidos afectados tales como, pero sin limitarse a, asma y tos (Bertram, C. M. et al. (2009), J Leukoc Biol 85(3): 544-552), aterosclerosis, diabetes (Dias, J. P. et al. (2012), J Cardiovasc Pharmacol 60(1): 61-69), obesidad incluido el síndrome metabólico (Dias, J. P. et al. (2012), Diabetes Obes Metab 14(3): 244-253), enfermedades relacionadas con atrofia muscular incluida la caquexia (Parreiras, E. S. L. T. et al. (2014), Clin Sci 127(3): 185-194) sin limitarse a la caquexia por cáncer, dolor neuropático (Luiz, A. P. et al. (2015), Neuroscience 300: 189-200), prurito o picazón (Hosogi, M. et al. (2006), Pain 126(1-3): 16-23), cáncer (da Costa, P. L. et al. (2014), Cancer Lett 345(1): 27-38), enfermedades neurodegenerativas, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Alzheimer (Lacoste, et al. (2013) J Neuroinflammation 10: 57), fibrosis en tejidos cardiacos (Westermann, D. et al. (2009), Diabetes 58(6): 1373-1381), fibrosis en tejidos renales (Huart, A. et al. (2015), Front Pharmacol 6: 8) y fibrosis en tejidos pulmonares, síndrome de vejiga urinaria hiperactiva y cistitis (Forner, S. et al. (2012), Br J Pharmacol 167(8): 1737-1752 and Belichard, P. et al (1999), Br J Pharmacol 128(1):213-219), cicatrización insuficiente o dolorosa de heridas (Schremmer-Danninger, E. et al. (2004), Biol Chem 385(11): 1069-1076) y sepsis (Murugesan, P et al. (2016), J Infect Dis

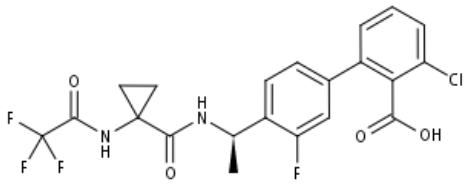
213(4): 532-540).

Se conocen varios antagonistas nuevos del receptor B1 de la bradiquinina procedentes de la materia anterior (Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22:12, 1443-1452). Se describen diversos métodos para encontrar nuevos antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina, en particular, estructuras peptídicas y moléculas pequeñas. En especial las arilsulfonamidas y las denominadas "ciclopropilcarboxamidas", como los dos tipos principales de moléculas pequeñas, se investigaron durante la última década.

La patente WO2003/065789 (Merck) describe antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina o agonistas inversos de la siguiente fórmula general



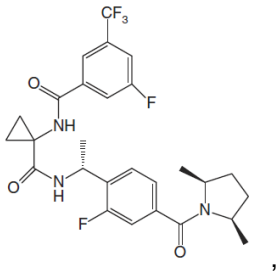
que son útiles en el tratamiento o la prevención de síntomas tales como dolor e inflamación asociados con la vía de la bradiquinina B1.
Merck estaba desarrollando el antagonista del receptor B1 de la bradiquinina MK-0686 (estructura que se muestra a continuación)



MK-0686

para el posible tratamiento del dolor y la inflamación. Se iniciaron varios ensayos de fase II en sujetos con osteoartritis y neuralgia posherpética. Merck explicó que el compuesto tiene un perfil farmacocinético subóptimo debido a la labilidad metabólica.

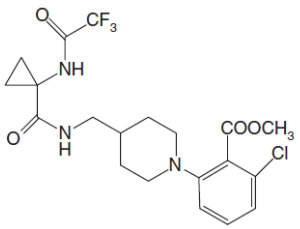
Jerini AG, actualmente Shire Group, investigó antagonistas activos del receptor B1 de la bradiquinina, por ejemplo (véase la patente WO2009/036996)



,

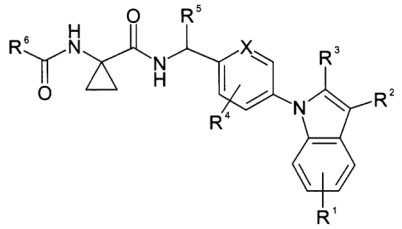
del que se informó que tenía, además de su actividad y perfil de penetración aceptable, una solubilidad en agua y un perfil farmacocinético aceptables en ratas, mientras que su estabilidad metabólica en humanos era todavía deficiente (Schaudt M, Locardi E, Zischinsky G, et al., Bioorg Med Chem Lett 2010;20:1225-8). Sin explicación alguna, Jerini intercambió la porción ciclopropilcarboxamida con una semicarbazida o un anillo diaminoheterocíclico de cinco miembros, o incluso con hidroxureas.

Partiendo de compuestos de arilsulfonamida como antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina, Boehringer Ingelheim notificó que varias ciclopropilcarboxamidas obtenidas de sus compuestos de desarrollo posterior, como los de la estructura siguiente



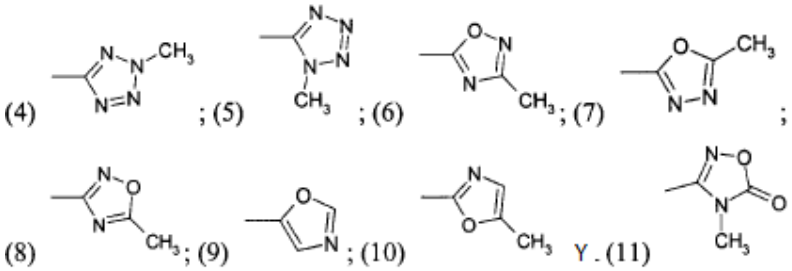
o relacionados, surgieron con la máxima afinidad de unión medida en células CHO humanas que expresan B1R (Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22:12, 1443-1452).

En la patente WO2012/059776 Gedeon Richter informó sobre las ciclopropilcarboxamidas de la siguiente fórmula



,

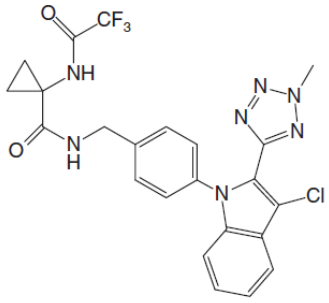
en donde R^3 se selecciona de (1) -COOR; (2) -CN; (3) -$CONR^aR^b$;



(4) ; (5) ; (6) ; (7) ;

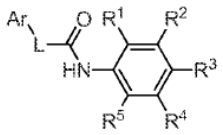
(8) ; (9) ; (10) Y . (11)

Una mayoría de los compuestos tienen un valor K_i por debajo de 20 nM en receptores de la bradiquinina de recombinante humano (expresados en células CHO). Varios compuestos indolilo se describen y representan mediante el siguiente compuesto:



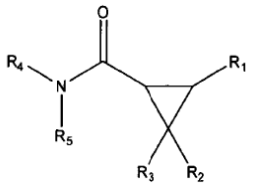
.

En la patente WO2012/112567 se describen (Universidad de Georgetown), inhibidores moleculares pequeños de la proteína de unión a ATP/GTP como 2 (AGBL2) de la fórmula



en donde Ar es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; L está ausente o -(CHR^6)-, en donde R^6 es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, carbonilo sustituido o no sustituido o carboxilo sustituido o no sustituido. Los compuestos pueden utilizarse en procedimientos para tratar o prevenir el cáncer y se describieron trastornos neurológicos. Las amidas aromáticas con grupos de ácido carboxílico y fracción de ciclopropilo no se describen específicamente.

La patente WO2012/103583 (Bionomics) describe compuestos de 1,2-ciclopropil-carboxamida de la fórmula (I)

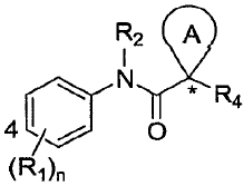


(I)

en donde R^4 se selecciona de heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido, y R^5 se selecciona de hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Dichos compuestos son útiles en la modulación positiva del receptor nicotínico de la acetilcolina alfa 7 (alpha7nAChR). La descripción de la patente WO2012103583 también se refiere al uso de estos compuestos en el tratamiento o prevención de una amplia gama de enfermedades en las que la modulación positiva de alpha7nAChR es

ventajosa, incluyendo enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas y enfermedades inflamatorias. No se describen compuestos de 1,1-ciclopropil-carboxamida.

La patente WO2007/087066 (Vertex) describe compuestos novedosos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como moduladores de transportadores del casete de unión a ATP ("ABC")o fragmentos de los mismos, que incluye el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística ("CFTR"), que tiene una estructura de núcleo de benzamida (I)



I

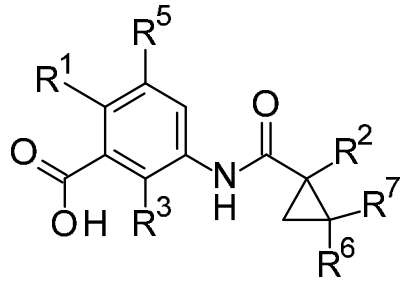
en donde el anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido donde los átomos del anillo A adyacentes a C* son átomos de carbono. R_4 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. R^1 es independientemente un alifático-C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático-C_3-C_{10} de miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi, amido, amino, halo o hidroxi, siempre que al menos un R^1 sea un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y dicho R^1 esté unido a la posición 3 o 4 del anillo fenilo. No se describen los compuestos de la presente invención.

Por lo tanto, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención como se define en el presente o un isómero, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, según se describe y define en el presente, y que en lo sucesivo se denominan "compuestos de la

presente invención", o su actividad farmacológica.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención abarca nuevos compuestos de la fórmula general (I):



(I)

en donde

R^1 representa

- fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o
- heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, cicloalquilo-OC_3-C_7, NHR^4, $N(R^4)_2$, NH(cicloalquilo-C_3-C_7), halógeno, CN, $NHSO_2R^4$, SO_2R^4, lactama de 5 a 7 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 7

miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccinados de NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, y

en donde independientemente, si R^1 representa heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), cicloalquilo-C_3-C_7, SO_2R^4, o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F, y

si R^{1a} y/o R^{1b} representan heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada átomo de carbono de dicho heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F;

R^2 representa

- -(CH_2)$_p$-(cicloalquilo-C_5-C_7),
- -(CH_2)$_p$-fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, o
- heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3

heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^2 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno, OH o CN, y

en donde independientemente, si R^2 representa heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^2 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{2b}en donde R^{2b} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), y

si R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{2b} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7),

dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y de 1 a 5 átomos de flúor;

p 0 o 1;

R^3 representa H o F;

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;

R^5 representa H, halógeno, CN, alquilo-C_1-C_5, o -alquilo-OC_1-C_5 en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor; y

R^6 y R^7 representan H o alquilo-C_1-C_3, en donde dicho alquilo-C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;

o un isómero, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

La presente invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos, y para el tratamiento de dolores que están asociados con esas enfermedades, así como para el tratamiento de la inflamación que está asociada con esas enfermedades; además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos, y para el tratamiento de dolores que están asociados con esas enfermedades, así como para el tratamiento de la inflamación que está asociada con esas enfermedades.

Ahora se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto con sorpresa que dichos compuestos de la presente invención inhiben con eficacia el receptor B1 de la bradiquinina. Por lo tanto, la invención se refiere particularmente a dichos compuestos para usar en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades o trastornos:

Dolor e inflamación, en particular, cualquiera de los siguientes:

- dolor visceral, por ejemplo, relacionado con pancreatitis, cistitis intersticial, síndrome de dolor de vejiga, cólico renal o prostatitis, dolor pélvico crónico o dolor relacionado con endometriosis infiltrante;
- dolor neuropático, tal como neuralgia posherpética, dolor agudo por zóster, dolor relacionado con lesión en los nervios, dinias varias, incluida la vulvodinia, dolor de miembro imaginario, dolor relacionado con avulsiones de raíz, dolor relacionado con radiculopatía, mononeuropatía traumática dolorosa, neuropatía

compresiva dolorosa, dolor relacionado con síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, dolor relacionado con el síndrome del túnel tarsiano, neuropatía diabética dolorosa, polineuropatía dolorosa, neuralgia del trigémino o dolor relacionado con polineuropatía amiloide familiar;

- síndromes de dolor central causados posiblemente por casi cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso, incluidos, entre otros, dolor relacionado con accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal; y
- síndromes de dolor posquirúrgico (incluidos síndrome de dolor posmastectomía, síndrome de dolor postoracotomía, dolor de muñón), dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de columna (incluidos dolor lumbar agudo y crónico, dolor de cuello, dolor relacionado con estenosis espinal), dolor de hombro, dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor relacionado con el dolor de garganta, dolor por cáncer, dolor por quemaduras incluidas las quemaduras solares, dolor miofascial (dolor relacionado con lesiones musculares, fibromialgia), dolor posoperatorio y perioperatorio (incluidos, entre otros, cirugía general, ortopedia y cirugía ginecológica); y
- dolor agudo y crónico, dolor pélvico crónico, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con dismenorrea (primario y secundario), dolor asociado con fibromas uterinos, dolor asociado con vulvodinia, así como dolor asociado con angina, o dolor inflamatorio de origen variado (incluidos, entre otros, dolor asociado con osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, gota, espondilitis anquilosante y bursitis);

y enfermedades seleccionadas de cualquiera de las siguientes o relacionadas con las siguientes:

- trastornos y/o enfermedades ginecológicas, o efectos y/o síntomas que influyen negativamente en la salud femenina, incluidos endometriosis, fibromas uterinos, preeclampsia, deficiencia hormonal,

espasmos del útero o sangrado menstrual abundante;

- sistema respiratorio o excretor, incluidas cualquiera de las vías respiratorias hiperreactivas inflamatorias, eventos inflamatorios asociados con enfermedades de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, incluido el asma alérgico (atópico o no atópico), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma laboral, exacerbación viral o bacteriana del asma, otros asmas no alérgicos y síndrome de sibilancia infantil, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluidos enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, neumonía, tos, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica (estacional y perenne), rinitis vasomotora, angioedema (incluidos angioedema hereditario y angioedema inducido por fármacos, incluido el provocado por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o inhibidores de ACE/endopeptidasa neutra, tales como omeptrilat), neumoconiosis, incluida aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, enfermedad intestinal, incluidas la enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), síndrome de dolor de vejiga, fibrosis renal, insuficiencia renal y vejiga hiperactiva;
- dermatología, incluidos prurito, picazón, trastornos inflamatorios de la piel, incluidos psoriasis, eczema y dermatitis atópica;
- afección de las articulaciones o los huesos, incluidos artritis reumatoide, gota, osteoporosis, osteoartritis y espondilitis anquilosante;
- afección del sistema nervioso central y periférico, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson y Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, demencia, cefalea en racimos, migraña, incluido el uso profiláctico y agudo, apoplejía, traumatismo craneal cerrado y esclerosis múltiple;
- infección, incluida la infección por el VIH, y tuberculosis;
- traumatismo asociado con edema, incluido el edema cerebral, quemaduras, quemaduras solares, y esguinces o fracturas;

- envenenamiento, incluidas aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y uveitis por bisinosis;
- grupo de diabetes o metabolismo, tal como diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados con insulitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitrito y calicreína), edema macular diabético, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad, metabolismo de las grasas o los músculos;
- caquexia asociada o inducida por cualquiera de lo siguiente: cáncer, sida, enfermedad celíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca congestiva, tuberculosis, polineuropatía amiloide familiar, intoxicación por mercurio (acrodinia) y deficiencia hormonal;
- sistema cardiovascular incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y fibrosis cardíaca; y
- otras afecciones, que incluyen peritonitis primaria, peritonitis secundaria, choque séptico, sepsis, atrofia muscular, espasmos del tracto gastrointestinal, hiperplasia prostática benigna, y enfermedades hepáticas, tales como enfermedad hepática grasa no alcohólica y alcohólica, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.

Además, los compuestos de la presente invención reducen la liberación de citoquinas relacionadas con la inflamación, tales como IL-6 e IL-8. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para reducir la producción de citoquinas relacionadas con la inflamación; el método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite. La invención también se refiere a los compuestos de la invención definidos en la presente memoria para usar en el tratamiento de una enfermedad asociada con una mayor liberación de citoquinas relacionadas con la inflamación, preferentemente asociada con una mayor liberación de IL-6 y/o IL-8.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

Figura 1: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la expresión de PCNA en lesiones en un modelo de endometriosis de 4 días en ratas

Figura 2: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa en lesiones en un modelo de endometriosis de 4 días en ratas

Figura 3: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la interleucina 1 (IL-1) beta en lesiones en un modelo de endometriosis de 4 días en ratas

Figura 4: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la interleucina 6 (IL-6) en lesiones en un modelo de endometriosis de 4 días en ratas

Figura 5: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la interleucina 1 (IL-1) alfa en lesiones en un modelo de endometriosis de 15 días en ratas

Figura 6: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la interleucina 1 (IL-1) beta en lesiones en un modelo de endometriosis de 15 días en ratas

Figura 7: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la señal de peroxidasa que refleja la afluencia de neutrófilos en un modelo de peritonitis en ratones

Figura 8: Efecto del Compuesto ilustrativo 3 sobre la estimulación térmica en un modelo STZ (placa caliente)

Figura 9: Eficacia del Compuesto ilustrativo 3 sobre una vejiga hiperactiva medido como el número de micciones/hora

Figura 10: ABC durante la fase estable de la micción entre 4 y 10 horas después de la transferencia a las jaulas metabólicas

Figura 11: Peso normalizado de la vejiga

Figura 12: Intervalo entre contracciones

Figura 13: Presión máxima de la contracción de la vejiga

Figura 14: Influencia del tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3 en la intensidad de la artritis en un modelo AIA en ratas. El puntaje de actividad de la enfermedad (A) y el espesor de la articulación (B) se evaluaron el día de la inyección de CFA (día 0) y diariamente desde entonces (A) o tres veces por semana (B) después de mostrar los primeros síntomas (> día 8). El tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3 (60, 15 o 3 mg/kg cada día) comenzó con la inducción de artritis. El grupo saludable de control (control) y el grupo AIA (AIA) se trataron solamente con vehículo. Los datos se muestran como ±SD de n = 8 ratas por grupo. ANOVA con prueba de Dunett, *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005; ****p < 0,001 en comparación con el grupo AIA.

Figura 15: Efecto en la hiperalgesia mediante el tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3 en un modelo AIA en ratas. La fuerza de agarre se determinó el día de la inyección de CFA (día 0) y 3 veces por semana después de mostrar los primeros síntomas (> día 8). El tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3 (60, 15 o 3 mg/kg cada día) comenzó con la inducción de artritis. El grupo saludable de control (control) y el grupo AIA (AIA) se trataron solamente con vehículo. Los datos se muestran como ±SD de n = 8 ratas por grupo. ANOVA con prueba de Dunett, *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005; ****p < 0,001 en comparación con el grupo AIA.

Figura 16: Descripción esquemática de la operación y los tratamientos para el modelo CCI.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables.

El término "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes

puede ser igual o diferente de cero. A menos que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con todos los sustituyentes opcionales que puedan acomodarse reemplazando un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no hidrogenadp en cualquier átomo de carbono o nitrógeno o azufre disponible. Normalmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando estén presentes, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

Tal como se utiliza en el presente, la expresión "uno o más", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, significa "uno o una pluralidad hasta la cantidad máxima posible", por ejemplo, si el término se refiere a los átomos de carbono de un cicloalquilo-C_7, se refiere a "1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7". En particular, "uno o más" significa "1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, incluso más particularmente 1 o 2".

Cuando los grupos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, es posible que dichos grupos estén monosustituidos o polisustituidos con sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario. Dentro del alcance de la presente invención, los significados de todos los grupos que aparecen repetidamente son independientes entre sí. Es posible que los grupos en los compuestos de acuerdo con la invención estén sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, particularmente con un sustituyente.

El término "que comprende" cuando se utiliza en la memoria descriptiva incluye, pero está restringido a, "que consiste en".

Los términos que se mencionan en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

Por la expresión "átomo de halógeno", "halógeno", "halo-" o "Hal-" se entiende que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor o de cloro.

El término "alquilo-C_1-C_5" significa un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal

o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, *por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo o grupo 1,1-dimetilpropilo, o un isómero del mismo.

El término "alquilo-C_1-C_3" significa un grupo hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo-C_1-C_3"), *por ejemplo*, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

El término “alquilo-OC_1-C_5” significa un grupo monovalente, saturado, lineal o ramificado que está unido a través de un átomo de oxígeno, y en el cual el término "alquilo-C_1-C_5" es como se define *supra*, *por ejemplo*, un metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi o isopentiloxi, o un isómero de los mismos. El guión al comienzo del grupo indica el punto de unión de dicho grupo alquilo-OC_1-C_5 al resto de la molécula.

Por "cicloalquilo-C_3-C_7" se entiende un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo-C_3-C_7 es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un grupo biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[3.2.0]heptanilo. Particularmente, dicho anillo contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono ("cicloalquilo-C_3-C_5") o 5, 6 o 7 átomos de carbono ("cicloalquilo-C_5-C_7").

Por definición el término "cicloalquilo bicíclico" incluye grupos espirocicloalquilo y bicicloalquilo, puenteados y condensados.

El término "espirocicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo bicíclico saturado y monovalente en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono anular común, y en donde dicho grupo hidrocarburo bicíclico contiene 5, 6 o 7 átomos de carbono, es posible que dicho grupo espirocicloalquilo se una al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro. Dicho grupo espirocicloalquilo es, por ejemplo, espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo o espiro[2.4]heptilo.

El término "bicicloalquilo condensado" significa un anillo de hidrocarburo

saturado, bicíclico con 6 o 7 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos adyacentes en el anillo.

Dicho grupo cicloalquilo condensado es, por ejemplo, un grupo biciclo[3.1.0]hexanilo o biciclo[3.2.0]heptanilo.

El término "bicicloalquilo puenteado" significa un anillo de hidrocarburo saturado bicíclico con 6 o 7 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos en común en el anillo que no son adyacentes.

Dicho grupo cicloalquilo puenteado es, por ejemplo, un grupo biciclo[2.1.1]hexanilo o biciclo[2.2.1]heptanilo.

Por el término "-(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7)" se entiende un grupo cicloalquilo-C_3-C_7 según se definió anteriormente que está unido a través de cualquier átomo de carbono de dicho grupo cicloalquilo-C_3-C_7 a cualquier átomo del grupo alquilo-C_1-C_3 según se definió anteriormente. El guión al comienzo del grupo indica el punto de unión de dicho grupo (alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) al resto de la molécula. Dichos grupos (alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) son, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclobutilpropilo o 1-ciclobutilpropilo.

El término "cicloalquilo-OC_3-C_7" significa un grupo monocíclico, monovalente saturado, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, en el cual el término “cicloalquilo-C_3-C_7” se define *supra*, *por ejemplo*, un grupo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi.

Por el término "heterocicloalquilo" se entiende un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico con el número de átomos en el anillo que se especifica, en el cual uno o dos átomos de anillo del anillo de hidrocarburo está(n) reemplazado(s) por uno o dos heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, en donde R^4 representa alquilo-C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor.

En el contexto de la invención, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros significa un heterociclo saturado monocíclico o bicíclico con 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de las series NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, en donde R^4 representa alquilo-C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Dicho heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros se puede unir mediante un anillo de carbono o átomo de nitrógeno al resto de la molécula.

Dicho heterocicloalquilo puede conectarse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno, si dicho átomo de nitrógeno está presente.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo monocíclicos son azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, 1,1-dioxidotiolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,2-oxazinanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo y 1,4-oxazepanilo.

Particularmente, sin limitarse a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidinilo, oxetanilo o tientanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidotiolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo o 1,3-tiazolidinilo, o un anillo de 6 miembros como tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinanilo, o un anillo de 7 miembros, tal como azepanilo, 1,4-diazepanilo o 1,4-oxazepanilo, por ejemplo.

Por definición, el término "heterocicloalquilo bicíclico" incluye heterospirocicloalquilo, grupos heterobicicloalquilo condensados y puenteados.

El término "heterospirocicloalquilo" significa un heterociclo saturado bicíclico con 6 o 7 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono en común en el anillo, en donde el "heterospirocicloalquilo" contiene uno o dos heteroátomos en el anillo anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de la serie: NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, en donde R^4 representa alquilo-C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; es posible que dicho grupo heterospirocicloalquilo se una al resto de la molécula a

través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterospirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2.3]hexil, azaespiro[2.4]heptanilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.3]heptilo, diazaspiro[3.3]heptilo o tiazaespiro[3.3]heptilo, o una de las porciones homólogas adicionales tales como espiro[2.3]-, espiro[2.4]-, espiro[3.3]-.

El término "heterocicloalquilo condensado" significa un heterociclo saturado bicíclico con 6 o 7 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos adyacentes en el anillo, cuyo "heterocicloalquilo condensado" contiene uno o dos heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de la serie: NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, en donde R^4 representa alquilo-C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; es posible que dicho grupo heterocicloalquilo condensado se una al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo condensado es, por ejemplo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo o 3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo.

El término "heterocicloalquilo puenteado" significa un heterociclo saturado bicíclico con 6 o 7 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos en común en el anillo, que no son adyacentes, cuyo "heterocicloalquilo condensado" contiene uno o dos heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de la serie: NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, en donde R^4 representa alquilo-C_1-C_5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; es posible que dicho grupo heterocicloalquilo puenteado se una resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto los átomos de carbono puenteados, o si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo puenteado es, por ejemplo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, tiazabiciclo[2.2.1]heptilo o diazabiciclo[2.2.1]heptilo.

El término "lactama de 5 a 7 miembros" significa amidas cíclicas de ácidos aminocarboxílicos, que tienen una estructura de 1-azacicloalcan-2-ona, o análogos que tienen insaturación o heteroátomos que reemplazan uno o más átomos de carbono del anillo que tiene un tamaño de anillo de 5, 6 o 7 átomos del sistema de anillo. En particular, dicha "lactama de 5 a 7 miembros" significa una γ-lactama (gamma-lactama), una δ-lactama (delta-lactama) y una ε-lactama (épsilon-lactama).

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo hidrocarburo monovalente, monocíclico o bicíclico con al menos un anillo aromático, y en donde al menos un átomo del anillo del sistema de anillo hidrocarburo monovalente, monocíclico o bicíclico puede reemplazarse por al menos un heteroátomo o grupo que contiene heteroátomos, como NH, N, O, S, SO y SO_2. El número de átomos del sistema de anillo es según se especifica, por ejemplo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros.

"Heteroarilo de 5 o 6 miembros" significa un heteroarilo monocíclico, monovalente que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y en donde uno, dos o tres átomos en el anillo de un sistema de anillo hidrocarburo monovalente de 5 miembros se reemplaza(n) por uno, dos o tres heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente entre S, N, NH y O; y en donde uno o dos átomos en el anillo de un sistema de anillo hidrocarburo monovalente de 6 miembros se reemplaza(n) por uno o dos átomos de nitrógeno.

Dicho heteroarilo de 5 miembros puede conectarse a través de un átomo de carbono o nitrógeno, si dicho átomo de nitrógeno está presente.

Dicho grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, tal como, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o tiadiazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros, tal como, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo.

En general, y a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" incluye todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, tautómeros e isómeros posicionales con respecto al punto de unión con el resto de la molécula. Por lo tanto, para dar algunos ejemplos ilustrativos no restrictivos, el término piridinilo incluye piridin-2-il, piridin-3-il y piridin-4-il; o el término pirimidinilo incluye pirimidin-2-il, pirimidin-4-il y pirimidin-5-il; o el término pirazolilo incluye *1H*-pirazolilo; o el término imidazolilo incluye *1H*-imidazolilo y *4H*-imidazolilo; el término tiofenilo incluye 2-tiofenilo y 3-tiofenilo; o el término tiazolilo incluye 1,3-tiazol-5-il, 1,3-tiazol-4-il y 1,3-tiazol-2-il.

"Heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros" significa un heteroarilo bicíclico, monovalente, condensado que tiene 8, 9 o 10 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático y en donde uno, dos o tres átomos en el anillo de un sistema de anillo hidrocarburo monovalente, bicíclico de 8 a 10 miembros se reemplaza(n) por uno, dos o tres heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2.
Dicho heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros puede conectarse a través de un átomo de carbono o nitrógeno, si dicho átomo de nitrógeno está presente.

Por definición, el término "heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros" incluye grupos heterobicicloalquilo condensados y puenteados.

Particularmente, heteroarilo bicíclico se selecciona de, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc. o, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; indolizinilo, o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, etc.

El término "C_1-C_3" como se utiliza a lo largo de este texto significa un grupo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2 o 3 átomos de carbono, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo-C_1-C_3" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además dicho término "C_1-C_3" se debe

interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C_1-C_2, o C_2-C_3.

El término "C_1-C_5" como se utiliza a lo largo de este texto significa un grupo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 5, es decir, 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo-C_1-C_5" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 5, es decir, 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono. Además dicho término "C_1-C_5" se debe interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo,C_1-C_5, C_2-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, o C_1-C_4.

El término "C_1-C_3", tal como se utiliza en en el contexto de la definición "-alquilo-OC_1-C_3" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2, o 3 átomos de carbono.

De forma similar, lo mencionado anteriormente se aplica a "alquilo-C_1-C_4", "alquilo-C_1-C_3", "alcoxi-C_1-C_3", "alquilo-C_1-C_2" o "alcoxi-C_1-C_2".

Además, como se utiliza en el presente, el término "C_3-C_7", tal como se utiliza a lo largo de este texto, significa un grupo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo-C_3-C_7" significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Además dicho término "C_3-C_7" se debe interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, o C_5-C_7; particularmente C_3-C_6.

Asimismo, como se utiliza en el presente, el término "C_3-C_5", tal como se utiliza en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo-C_3-C_5", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 5, es decir 3, 4 o 5 átomos de carbono.

Cuando se da una gama de valores, dicho intervalo comprende cada valor y subintervalo dentro de dicho intervalo.

Por ejemplo:

"C_1-C_6" comprende C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_2-C_6" comprende C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_3-C_{10}" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8,
C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

"C_3-C_8" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 y C_7-C_8;

"C_3-C_6" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_4-C_8" comprende C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 y C_7-C_8;

"C_4-C_7" comprende C_4, C_5, C_6, C_7, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6 y C_6-C_7;

"C_4-C_6" comprende C_4, C_5, C_6, C_4-C_6, C_4-C_5 y C_5-C_6;

"C_5-C_{10}" comprende C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

"C_6-C_{10}" comprende C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10}.

Como se usa en el presente, el término “grupo saliente" significa un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable que lleva consigo los electrones de unión. En particular, dicho grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: haluro, en particular flúor, cloro, bromo o yodo, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4-metilfenil)sulfonil]oxi, [(4-bromofenil)sulfonil]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4-terc-butilfenil)sulfonil]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonil]oxi.

Es posible que los compuestos de la fórmula general (I) existan como variantes

isotópicas. Por lo tanto, la invención incluye una o más variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I), en particular compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I).

El término "variante isotópica" de un compuesto o un reactivo se define como un compuesto que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

El término "variante isotópica de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

La expresión "proporción no natural" significa una proporción de dicho isótopo, que es superior a su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos que se aplican en este contexto se describen en "*Isotopic Compositions of the Elements 1997*", Pure Appl. Chem., 70 (1), 217 - 235, 1998, que se incorpora al presente a modo de referencia.

Ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos estables y radioactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente.

Con respecto al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos especificados en el presente, la variante o variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio (“compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I)“). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en los que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ^{3}H o ^{14}C, son útiles, por ejemplo en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos de tejidos. Estos isótopos son particularmente preferidos por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de imágenes *in vivo*. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de la fórmula general (I) se pueden usar en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar generalmente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos en los esquemas y/o ejemplos de la presente invención, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo , preferentemente por un reactivo que contiene deuterio. Según los sitios de deuteración deseados, en algunos casos se puede incorporar deuterio a partir de D_2O directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar tales compuestos. El gas de deuterio es también un reactivo útil para incorporar deuterio en moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una ruta rápida para la incorporación de deuterio. Pueden usarse catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas de deuterio para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos están comercialmente disponibles en empresas tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU. y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EE.UU.

La expresión "compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I), en la cual uno o más átomo(s) de hidrógeno está(n) sustituidos por uno o más átomos de deuterio y en la cual la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I) la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente mayor que el 90%, 95%, 96% o 97%, e incluso más preferentemente mayor que el 98% o 99% en dichas posiciones. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I) puede modificar las propiedades fisicoquímicas (tales como por ejemplo la acidez [CL Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129,

4490], basicidad [CL Perrin et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 9641], lipofilia [B. Testa et al., Int. J , Pharm, 1984, 19 (3), 271] y/o el perfil metabólico de la molécula y puede generar cambios en la relación de compuesto precursor a metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Se han informado tasas reducidas de metabolismo y cambio metabólico, donde cambia la proporción de metabolitos (AE Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco precursor y metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico y mejora la formación de un metabolito deseado (por ejemplo Nevirapina: AM Sharma y col., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410 Efavirenz: AE Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102; ambos incorporados al presente a modo de referencia). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es reducir la tasa de eliminación sistémica. Como resultado, aumenta la vida media biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos reducidos y niveles mínimos incrementados. Esto podría generar efectos secundarios menores y una mayor eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto particular. ML-337 (CJ Wenthur y col., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208; incorporado al presente a modo de referencia) y Odanacatib (K. Kassahun y col., patente WO2012/112363; incorporado al presente a modo de referencia) son ejemplos de este efecto de deuterio. Incluso se han informado otros casos en los cuales las tasas reducidas de metabolismo generan un aumento de la exposición del fármaco, sin cambiar la tasa de eliminación sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993; incorporado al presente a modo de referencia). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requerimientos de dosificación reducidos (por ejemplo, menor número de dosis o dosis menores para conseguir el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos anteriormente descritos sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) que tienen un cierto patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. En particular, los átomos de deuterio de compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y o están ubicados en aquellas posiciones del compuesto de la fórmula general (I), que son sitios de ataque para metabolizar enzimas tales como por ejemplo citocromo P_{450}.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas ellas rutinariamente seleccionables. También resultan útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención también pueden obtenerse mediante síntesis quirales que utilizan materiales de partida ópticamente activos.

Con el fin de limitar diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Normas IUPAC (Pure Appl Chem 45, 1130, 1976), que de este modo se incorporan al presente.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros.

La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como que describen en el presente, tales como hidratos, solvatos y sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se usa en la presente memoria, se entiende que significa también un único compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" significa un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta, etc., son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o pueden existir en la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de

adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19, incorporado al presente a modo de referencia. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, hidrobrómico, hidroiodico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tales como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, pivaleico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de Sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico

pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como dimetil, dietil y sulfato de dibutilo; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de los procedimientos conocidos. Alternativamente, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales únicas, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también se refieren a isómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, hidratos, solvatos, una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Como se utiliza en el presente, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxi, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptable adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcoximetilo-C_1-C_6, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo-C_1-C_6, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de alquilo C_3-C_8-cicloalcoxi-carboniloxi-C_1-C_6, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetil, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; y ésteres de alcoxicarboniloxietilo-C_1-C_6, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención. Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la presente invención que contiene

un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para proporcional el grupo hidroxi precursor. Ejemplos de éteres [alfa]-aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo sustituido y fenilacetilo, alcoxicarbonilo (para proporcional ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para proporcional carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención abarca todos estos ésteres.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I)

en donde

R^1 representa

- fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o
- heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa

- fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o
- heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente, si R^1 representa heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F; y

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa

- heteroarilo de 6 miembros, en particular piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo,

  en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

  en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F, y

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7),
-alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, etilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición para formar el átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F, y

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, etilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición para formar el átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa

- heteroarilo de 5 miembros en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno del anillo de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa pirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular, pirazol-4-il, en donde dicho R^1 esta opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{1b}que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), y

en donde uno de dichos sustituyentes R^{1b} se une al átomo de nitrógeno de pirazolilo en la posición 1, preferentemente se une al átomo de nitrógeno de pirazol-4-il en la posición 1, y en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4, y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa pirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4, y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa pirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4, y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representapirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazol-4-il, sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con ciclobutilo.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición meta al átomo de carbono que une el tiazolilo, en particular tiazol-5-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4; y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a}, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, o -(alquilo-C_1-C_3)-

(cicloalquilo-C_3-C_7), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F;. y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a}, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho sustituyente R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 2 de tiazol-5-il, y

en donde dicho alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F;. y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-5-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 2 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4, y F, y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-5-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 2 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4, y F, y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representatiazol-5-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 2 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4; y F; y

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula

general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-2-il opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde uno de dichos sustituyentes R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 5 de tiazol-2-il, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4, y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-2-il, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a}, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F;. y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-2-il, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a}, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho sustituyente R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 5 de tiazol-2-il, y

en donde dicho alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-2-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 5 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4, y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa tiazol-2-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 5 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4, y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representatiazol-2-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa

- un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2, en particular benzotiofenilo,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno del anillo de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7

independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

Además se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^1 representa fenilo, piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiofenilo o benzotiofenilo, en particular piridinilo, pirazolilo, tiazolilo o imidazolilo,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y en donde independientemente, si R^1 representa pirazolilo, tiazolilo o imidazolilo, cada átomo de nitrógeno del anillo de dicho R^1, está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F; y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el que se define anteriormente en la fórmula general (I).

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, en particular metilo, etilo, propilo o butilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^4 representa metilo, difluorometilo o trifluorometilo.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^3 representa H.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^5 representa H.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^5 representa F.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^3 representa H; y

R^5 representa H.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^3 representa H; y

R^5 representa F.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa

- $-(CH_2)_p$-(cicloalquilo-C_5-C_7),
- $-(CH_2)_p$-fenilo,
- heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 N, o
- heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^2 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno, OH o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^2, si está presente, está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{2b} en donde R^{2b} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), y

si R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{2b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F; y en donde

p y R^4 tienen el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa

- $-(CH_2)_p$-(cicloalquilo-C_5-C_7),
- $-(CH_2)_p$-fenilo, o
- heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 N,

en donde dicho R^2 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y en donde

p y R^4 tienen el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa $-(CH_2)_p$-(cicloalquilo-C_5-C_7), opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y en donde

p y R^4 tienen el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa cicloalquilo-C_5-C_7, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o

diferentes, en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y en donde

R^4 tiene el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa -$(CH_2)_p$-fenilo, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y

p y R^4 tienen el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y

R^4 tiene el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que

son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y

R^4 tiene el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el

fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula; y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula.

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa

- heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 N, en particular piridinilo,

en donde dicho R^2 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y

R^4 tiene el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

También se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde

R^2 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor, y

R^4 tiene el mismo significado que el definido en la fórmula general (I).

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

p representa 0.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa

- fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o
- heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3

heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, cicloalquilo-OC_3-C_7, NHR^4, $N(R^4)_2$, NH(cicloalquilo-C_3-C_7), halógeno, CN, $NHSO_2R^4$, SO_2R^4, lactama de 5 a 7 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccinados de NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, y

en donde independientemente, si R^1 representa heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), cicloalquilo-C_3-C_7, SO_2R^4, o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, -NR^4, N, O, S, SO y SO_2, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F, y

si R^{1a} y/o R^{1b} representan heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada átomo de carbono de dicho heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa

- fenilo,
- heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa

- heteroarilo de 5 miembros en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N,

NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7,

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde preferentemente se sitúa uno de dichos sustituyentes en donde uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el

piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno con 1 sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7, en donde independientemente dicho alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-

C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representapirazol-4-il sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, ciclopropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-

OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-5-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde uno de dichos sustituyentes R^{1a} se sitúa preferentemente en posición meta al átomo de carbono que une el tiazolilo, en particular tiazol-5-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a} en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho sustituyente R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 2 de tiazol-5-il, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-5-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 2 con cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de

flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-5-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 2 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, ciclopropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo.

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-2-il, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a} en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho sustituyente R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 5 de tiazol-2-il, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-2-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 5 con cicloalquilo-C_3-C_7, y

en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-2-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-

metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo.

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa

- cicloalquilo-C_5-C_7,
- fenilo, o
- heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 N, en particular piridin-2-il,

en donde dicho R^2 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 y cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con OH, OR^4 o 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en

donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, alquilo-OC_1-C_5, F y Cl, en donde dicho alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o cicloalquilo-C_3-C_7 están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es

metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il,, opcionalmente sustituido según se define en la fórmula general (I) y,

R^2 representa fenilo o piridin-2-il, en particular fenilo,

en donde R^2 está opcionalmente sustituido según se define en la fórmula general (I),

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7

independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o

diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula; y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F y Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el

fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-3-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-3-il, con el resto de la molécula, y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en

posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il,, opcionalmente sustituido según se define en la fórmula general (I),

R^2 representa fenilo o piridin-2-il, en particular fenilo, opcionalmente sustituido según se define en la fórmula general (I),

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F y Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa piridinilo, en particular piridin-2-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición para al átomo de carbono que une el piridinilo, en particular piridin-2-il, con el resto de la molécula, y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes en donde R^{1a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F,

preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula general (I) y,

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula general (I) y,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula general (I) y,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula general (I) y,

R^2 representa fenilo sustituido con 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos

de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula general (I) y,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o

diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F, y

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o

diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F; y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está

opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F; y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-

OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F; y

R^2 representa fenilo sustituido con 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos

de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} que son iguales o diferentes en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F, y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos si uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazol-4-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos

de la fórmula general (I), en donde

R^1 representapirazol-4-il sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo o 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representapirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-

metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo o 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H,

R^5 representa H, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representapirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo o 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H,

R^5 representa F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa pirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{1b} seleccionado del grupo que consiste en alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F,

R^2 representa cicloalquilo-C_5-C_7 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de

flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-5-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes se sitúa preferentemente en posición meta al átomo de carbono que une el tiazolilo, en particular tiazol-5-il, con el resto de la molécula; y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F, y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-5-il, en donde dicho R^1 está sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en

alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho sustituyente R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 2 de tiazol-5-il; y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-5-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 2 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F, y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-5-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 2 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-5-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 2 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H,

R^5 representa H, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-5-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 2 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropil, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H,

R^5 representa F, y

R^6 y R^7 representan H.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazolilo, en particular tiazol-2-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-2-il sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) y cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho sustituyente R^{1a} está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición 5 de tiazol-2-il; y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 y -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), independientemente están opcionalmente sustituidos

con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representa tiazol-2-il sustituido en el átomo de carbono en la posición 5 con cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho cicloalquilo-C_3-C_7 independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F, y

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en

posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

R^3 representa H o F, en particular H,

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-2-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 5 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropil, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H o F, en particular H,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-2-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 5 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropil, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H,

R^5 representa H, y

R^6 y R^7 representan H.

Un modo de realización preferido de la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), en donde

R^1 representatiazol-2-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 5 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, ciclopropil, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H,

R^5 representa F, y

R^6 y R^7 representan H.

Los compuestos preferidos son, principalmente

ácido 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 5-({[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoico

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-

(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 5-({[1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico

ácido 5-({[1-(5-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-

(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico

ácido 2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(6-metilpiridin-3-il)benzoico

ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)benzoico

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico

ácido 2-{1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-

(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoico

ácido 2-(2-ciclopentil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoico

o un isómero, enantiómero, diastereómero, tautómero, racemato, hidrato, solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

Debe entenderse que la presente invención se refiere también a cualquier combinación de los modos de realización preferidos descritos anteriormente.

Como se menciona anteriormente, los compuestos de la presente invención inhiben con eficacia el receptor B1 de la bradiquinina y, por lo tanto, pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con el dolor y la inflamación.

Además, los compuestos de la presente invención reducen la liberación de citoquinas relacionadas con la inflamación, tales como IL-6 e IL-8.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin, pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis.

Para estos fines de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o modificados, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos de liberación entérica o controlada que se disuelven de forma retardada o son insolubles), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cistalina y/o amorfa y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación [entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales; comprimidos/películas/obleas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal; supositorios, gotas para los ojos, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas para los oídos, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tapones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden incorporarse en las formas de administración indicadas. Esto puede efectuarse de manera de por sí conocida, mediante la mezcla con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- rellenos y portadores (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- bases de ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrofílico, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- disolventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de cadena media, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- surfactantes, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic®),
- soluciones reguladoras, ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
- agentes para aumentar la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- disgregantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa

sódica, almidón glicolato sódico (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),

- reguladores de flujo, lubricantes, agentes deslizantes y de desmolde (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcares, goma laca) y formadores de película para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit®)),
- materiales de cápsula (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo, polilactidas, poliglicolidas, poliacrilatos, polimetacrilatos (tales como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), poli(alcoholes vinílicos), poli(acetatos de vinilo), óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros en bloque),
- plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de penetración,
- estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),

- saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento de sabores y/u olores.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su uso de acuerdo con la presente invención.

Terapias de combinación

El término "combinación" en la presente invención se utiliza como lo conocen los expertos en la técnica, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación variable o un kit de elementos.

La expresión "combinación fija" en la presente invención se utiliza como conocen los expertos en la técnica y se define como una combinación en donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo se juntan en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes en una mezcla de administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en donde el primer ingrediente activo y el ingrediente activo están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

En la presente invención se utiliza una combinación variable o "kit de elementos", como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en donde el primer ingrediente activo y el ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación variable o kit de elementos es una combinación en donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación variable o kit de elementos pueden administrarse de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o escalonada en el tiempo.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes terapéuticos hormonales conocidos.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales son, por ejemplo, anticonceptivos orales combinados (AOC) o píldoras de progestina sola (PPS) o dispositivos que contienen hormonas.

Los AOC incluyen, entre otros, píldoras anticonceptivas o un método anticonceptivo que incluye una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestágeno (progestina). La parte estrogénica, etinilestradiol, se encuentra en la mayoría de los AOC. Algunos AOC contienen estradiol o valerato de estradiol.

Dichos AOC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, acetato de etinodiol, norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest o acetato de nomegestrol.

Las píldoras anticonceptivas incluyen, por ejemplo, entre otras, Yasmin, Yaz, que contienen etinilestradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova, que contienen levonorgestrel y etinilestradiol; Marvelon, que contiene etinilestradiol y desogestrel; Valette, que contiene etinilestradiol y dienogest; Belara y Enriqa, que contienen etinilestradiol y clormadinonacetato; Qlaira, que contiene valerato de estradiol y dienogest como ingredientes activos; y Zoely, que contiene estradiol y normegestrol.

Las PPS son píldoras anticonceptivas que solo contienen progestágenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Coloquialmente se conocen como "minipíldoras".
Las PPS incluyen, entre otras, Cerazette, que contiene desogestrel; y Micronor, que contiene noretindrona.

Otras formas de progestina sola son los dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo, Mirena, que contiene levonorgestrel, o inyectables, por ejemplo, Depo-

Provera, que contiene acetato de medroxiprogesterona, o implantes, por ejemplo, Implanon, que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuados para combinar con los compuestos de la presente invención son anillos vaginales tales como Nuvaring, que contiene etinilestradiol y etonogestrel, o sistemas transdérmicos, tales como parches anticonceptivos, por ejemplo, Ortho-Evra, que contiene etinilestradiol y norelgestromina, o Apleek (Lisvy), que contiene etinilestradiol y gestodeno.

Un modo de realización preferido de la presente invención es la administración de un compuesto de la fórmula general (I) en combinación con un AOC o una PPS u otras formas de progestina sola, así como en combinación con los anillos vaginales o parches anticonceptivos mencionados anteriormente.

Además, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos o ingredientes activos que ya están aprobados o que aún se encuentran en desarrollo para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades relacionadas con el receptor B1 de la bradiquinina, o mediadas por este.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades del tracto urinario, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

Enfermedades del tracto urinario asociadas con la obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria, tales como capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de las micciones, incontinencia imperiosa, incontinencia de esfuerzo o hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva, en donde dichos síntomas son, en particular, mayor frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria o incontinencia imperiosa; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular, cistitis intersticial; síndrome de dolor de vejiga; hipersensibilidad

idiopática de la vejiga.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación además de la terapia conductual, tal como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga con anticolinérgicos tales como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterdina; agonistas ß-3 tales como mirabegrón; neurotoxinas tales como onabutolinumtoxina A; o antidepresivos tales como imipramina, duloxetina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la cistitis intersticial y/o síndrome de dolor de vejiga, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación además de la terapia conductual, tal como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga con pentosanos tales como elmirón; antidepresivos tales como amitriptilina, imipramina; o antihistamínicos tales como loratadina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

dismenorrea, incluidas primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, tales como, y en particular, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquexia.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la dismenorrea, incluidas primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado con endometriosis, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un tratamiento inhibidor de la ovulación, en particular, los AOC mencionados anteriormente o parches anticonceptivos tales como Ortho-Evra o Apleek (Lisvy); o con progestogenes tales como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular, agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo, leuprorelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos

tales como danazol.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con el dolor, o síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

enfermedades o trastornos asociados con el dolor tales como hiperalgesia, alodinia, trastornos intestinales funcionales (tales como síndrome del intestino irritable) y artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de la boca ardiente, quemaduras, migraña o cefalea en racimos, lesión de nervios, lesión traumática de nervios, lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgia, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, síndrome de dolor de vejiga, viral, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibra pequeña, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes y compuestos farmacológicos destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones generales de dolor.

Además de los medicamentos muy conocidos ya aprobados y comercializados, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de la familia de receptores purinérgicos P2X (P2X3, P2X4), con inhibidores de IRAK4 y con antagonistas del receptor prostanoide EP4.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes farmacológicos para la endometriosis destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones generales de dolor, y/o interferir con la proliferación endometrial y síntomas asociados con endometriosis, concretamente, con inhibidores de aldo-ceto-reductasa1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos bloqueadores funcionales del receptor de prolactina.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos destinados para el tratamiento, prevención o manejo del cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol-ditioletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspase, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotida, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidium, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetrón, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de elliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirrubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoxymesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonias de granulocitos, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico,

mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, Itraconazol, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, Iasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatina, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxaleno, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, hidrocloruro de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatin, nelarabine, ácido neridrónico, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotida, ofatumumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetrón, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel, palifermin, semilla de paladio-103, palonosetrón, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutane, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarrubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero de sodio, pralatrexate, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib, samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina

alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida,trombopoyetina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zimartilato de zinostatina, ácido zoledrónico o zorubicina.

Además, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con ingredientes activos muy conocidos para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer y el dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen, entre otras a, opioides de etapa II tales como fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, Tramadol), opioides de etapa III tales como morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona e hidromorfona; y otros medicamentos usados para el tratamiento del dolor por cáncer, tales como esteroides como dexametasona y metilprednisolona; bisfosfonatos tales como etidronato, clodronato, alendronato, risedronato y zoledronato; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina y doxepina; antiarrítmicos de clase I tales como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivos tales como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

Además de los mencionados anteriormente, los inhibidores de la bradiquinina B1 de la invención también pueden combinarse con cualquiera de los ingredientes activos siguientes:

ingredientes activos para la terapia de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina), antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) (por ejemplo, memantina); L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), inhibidores de COMT (catecol-O-metiltransferasa) (por ejemplo, entacapona), agonistas de dopamina (por ejemplo, ropinrol, pramipexol, bromocriptina), inhibidores de MAO-B (monoaminooxidasa-B) (por ejemplo, selegilina), anticolinérgicos (por

ejemplo, trihexifenidilo) y antagonistas de NMDA (por ejemplo, amantadina) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; beta-interferón (IFN-beta) (por ejemplo, IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® y Betaferon®), acetato de glatiramer, inmunoglobulinas, natalizumab, fingolimod e inmunosupresores tales como mitoxantrona, azatioprina y ciclofosfamida para el tratamiento de la esclerosis múltiple; sustancias para el tratamiento de trastornos pulmonares, por ejemplo, beta-2-simpaticomiméticos (por ejemplo, salbutamol), anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirronio), metilxantinas (por ejemplo, teofilina), antagonistas de receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de PDE-4 (fosfodiesterasa tipo 4) (por ejemplo, roflumilast), metotrexato, anticuerpos IgE, azatioprina y ciclofosfamida, preparaciones que contienen cortisol; sustancias para el tratamiento de la osteoartritis, tales como sustancias antiinflamatorias no esteroideas (NSAID). Además de las dos terapias citadas, debe mencionarse el metotrexato y los genéricos para la terapia con células B y células T (por ejemplo, rituximab, abatacept) para trastornos reumatoides tales como artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil. Sustancias neurotróficas tales como inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil), inhibidores de MAO (monoaminooxidasa) (por ejemplo, selegilina), interferones y anticonvulsivos (por ejemplo, gabapentina); ingredientes activos para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como bloqueadores beta (por ejemplo, metoprolol), inhibidores de ACE (por ejemplo, benazepril), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo, nifedipina), estatinas (por ejemplo, simvastatina); medicamentos antidiabéticos, por ejemplo, metformina y glibenclamida, sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida) y terapia insulínica para el tratamiento de la diabetes y el síndrome metabólico. Ingredientes activos tales como mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato, bacterias probióticas (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), antibióticos, por ejemplo, ciprofloxacina y metronidazol, medicamentos antidiarreicos, por ejemplo, loperamida, o laxantes (bisacodil) para el tratamiento de trastornos intestinales crónicos inflamatorios. Inmunosupresores, tales como glucocorticoides y sustancias antiinflamatorias no esteroideas (NSAID), cortisona, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, belimumab,

rituximab y ciclofosfamida para el tratamiento del lupus eritematoso. A manera de ejemplo no exclusivo, inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus y ciclosporina), inhibidores de la división celular (por ejemplo, azatioprina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, everolimus o sirolimus), rapamicina, basiliximab, daclizumab, anticuerpos contra CD3, globulina antilinfocítica T/globulina antilinfocítica para trasplantes de órganos, análogos de vitamina D3, por ejemplo, calcipotriol, tacalcitol o calcitriol, ácido salicílico, urea, ciclosporina, metotrexato o efalizumab para trastornos dermatológicos.

Métodos de tratamiento

La presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la presente invención y sus composiciones, para inhibir el receptor B1 de la bradiquinina.

La presente invención se refiere a un método para utilizar los compuestos de la presente invención y sus composiciones, para tratar trastornos y enfermedades de mamíferos que incluyen, entre otras:

Enfermedades relacionadas con el dolor y la inflamación, en particular seleccionadas del grupo que consiste en

- dolor visceral, por ejemplo, relacionado con pancreatitis, cistitis intersticial, síndrome de dolor de vejiga, cólico renal o prostatitis, dolor pélvico crónico o dolor relacionado con endometriosis infiltrante;
- dolor neuropático, tal como neuralgia posherpética, dolor agudo por zóster, dolor relacionado con lesión en los nervios, dinias varias, incluida la vulvodinia, dolor de miembro imaginario, dolor relacionado con avulsiones de raíz, dolor relacionado con radiculopatía, mononeuropatía traumática dolorosa, neuropatía compresiva dolorosa, dolor relacionado con síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, dolor relacionado con el síndrome del túnel tarsiano, neuropatía diabética dolorosa, polineuropatía

dolorosa, neuralgia del trigémino o dolor relacionado con polineuropatía amiloide familiar;

- síndromes de dolor central causados posiblemente por casi cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso, incluidos, entre otros, dolor relacionado con accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal;
- síndromes de dolor posquirúrgico (incluidos síndrome de dolor posmastectomía, síndrome de dolor postoracotomía, dolor de muñón), dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de columna (incluidos dolor lumbar agudo y crónico, dolor de cuello, dolor relacionado con estenosis espinal), dolor de hombro, dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor relacionado con el dolor de garganta, dolor por cáncer, dolor por quemaduras incluidas las quemaduras solares, dolor miofascial (dolor relacionado con lesiones musculares, fibromialgia), dolor posoperatorio y perioperatorio (incluidos, entre otros, cirugía general, ortopedia y cirugía ginecológica); y
- dolor agudo y crónico, dolor pélvico crónico, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con dismenorrea (primario y secundario), dolor asociado con fibromas uterinos, dolor asociado con vulvodinia, así como dolor asociado con angina, o dolor inflamatorio de origen variado (incluidos, entre otros, dolor asociado con osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, gota, espondilitis anquilosante y bursitis);

y enfermedades similares o relacionadas con una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en:

- trastornos y/o enfermedades ginecológicas, o efectos y/o síntomas que influyen negativamente en la salud femenina, incluidos endometriosis, fibromas uterinos, preeclampsia, deficiencia hormonal, espasmos del útero o sangrado menstrual abundante;
- sistema respiratorio o excretor, incluidas cualquiera de las vías respiratorias hiperreactivas inflamatorias, eventos inflamatorios

asociados con enfermedades de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, incluido el asma alérgico (atópico o no atópico), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma laboral, exacerbación viral o bacteriana del asma, otros asmas no alérgicos y síndrome de sibilancia infantil, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluidos enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, neumonía, tos, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica (estacional y perenne), rinitis vasomotora, angioedema (incluidos angioedema hereditario y angioedema inducido por fármacos, incluido el provocado por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o inhibidores de ACE/endopeptidasa neutra, tales como omeptrilat), neumoconiosis, incluida aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, enfermedad intestinal, incluidas la enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), síndrome de dolor de vejiga, fibrosis renal, insuficiencia renal y vejiga hiperactiva;

- dermatología, incluidos prurito, picazón, trastornos inflamatorios de la piel, incluidos psoriasis, eczema y dermatitis atópica;
- afección de las articulaciones o los huesos, incluidos artritis reumatoide, gota, osteoporosis, osteoartritis y espondilitis anquilosante;
- afección del sistema nervioso central y periférico, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson y Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, demencia, cefalea en racimos, migraña, incluido el uso profiláctico y agudo, apoplejía, traumatismo craneal cerrado y esclerosis múltiple;
- infección, incluida la infección por el VIH, y tuberculosis;
- traumatismo asociado con edema, incluido el edema cerebral, quemaduras, quemaduras solares, y esguinces o fracturas;
- envenenamiento, incluidas aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y uveitis por bisinosis;

- grupo de diabetes o metabolismo, tal como diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados con insulitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitrito y calicreína), edema macular diabético, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad o metabolismo de las grasas o los músculos;
- caquexia asociada o inducida por cualquiera de lo siguiente: cáncer, sida, enfermedad celíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca congestiva, tuberculosis, polineuropatía amiloide familiar, intoxicación por mercurio (acrodinia) y deficiencia hormonal;
- sistema cardiovascular incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y fibrosis cardíaca; y
- otras afecciones, que incluyen peritonitis primaria, peritonitis secundaria, choque séptico, sepsis, atrofia muscular, espasmos del tracto gastrointestinal, hiperplasia prostática benigna, y enfermedades hepáticas, tales como enfermedad hepática grasa no alcohólica y alcohólica, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.

Un modo de realización preferido de la presente invención se refiere a un procedimiento para utilizar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar una enfermedad ginecológica, preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis u otros síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas incluyen dismenorrea, dispareunia, disuria o disquexia. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para utilizar los compuestos de la presente invención y sus composiciones, para tratar la osteoartritis, artritis reumatoide, gota, dolor neuropático, asma, tos, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía, fibrosis renal, prurito de insuficiencia renal, enfermedad del intestino irritable, vejiga urinaria hiperactiva, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2,

neuropatía diabética, retinopatía diabética, edema macular diabético, síndrome metabólico, obesidad, fibrosis cardíaca, caquexia, atrofia muscular, enfermedad de Alzheimer, síndrome de dolor de vejiga y cistitis intersticial.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento", como se indica a lo largo de este documento, se utiliza convencionalmente, por ejemplo, para administrar o cuidar a un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, por ejemplo una enfermedad ginecológica.

Dosis y administración

La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada en base a técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades mediadas por el receptor B1 de la bradiquinina, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos que se utilizan para tratar estas afecciones. La cantidad del ingrediente activo que se administrará en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a administrar estará comprendida generalmente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Una administración preferida del compuesto de la presente invención incluye, pero no se limita a, 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por

día. Los programas de dosificación clínicamente útiles oscilarán en una dosificación de una a tres veces al día y una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "receso del fármaco", en el cual un paciente no recibe la dosis de un fármaco durante un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosificación unitaria puede contener aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. Una dosificación unitaria oral preferida para la administración de los compuestos de la presente invención incluye, entre otras, 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal una a tres veces por día hasta una vez por semana. La dosificación diaria promedio para la administración por inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio preferentemente será de 0,1 a 200 mg, administrados entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación de inhalación diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial específico y continuo para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección, según lo determine el médico que realiza el diagnóstico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El experto en la técnica puede determinar el modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o una composición de los mismos, utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades tratadas con dicho procedimiento son trastornos ginecológicos, más preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis, u otros síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas incluyen dismenorrea, dispareunia, disuria o disquexia. Otras enfermedades que pueden tratarse con dicho procedimiento son osteoartritis, artritis reumatoide, gota, dolor neuropático, asma, tos, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía, fibrosis renal, prurito de insuficiencia renal, enfermedad del intestino irritable, vejiga urinaria hiperactiva, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, neuropatía diabética, retinopatía diabética, edema macular diabético, síndrome metabólico, obesidad, fibrosis cardíaca, caquexia, atrofia muscular, enfermedad de Alzheimer, síndrome de dolor de vejiga y cistitis intersticial.
Preferentemente, el procedimiento para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente no se limita al tratamiento de dicha enfermedad, sino que también incluye el tratamiento del dolor relacionado con o asociado con dichas enfermedades.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en particular para la terapia y prevención, es decir, profilaxis de enfermedades, afecciones o trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios o relacionados con el dolor.

Los expertos en la técnica conocen bien los procedimientos de prueba para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

Los ejemplos de experimentos de prueba descritos en el presente sirven para ilustrar la presente invención, la cual no se limita a los ejemplos proporcionados.

Síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención

Los compuestos de la fórmula general (I) con el significado de R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 y R^7 según se define en la fórmula general (I), se pueden sintetizar de acuerdo

con diversos procedimientos generales.

El esquema 1 representa la síntesis a partir de sintones de la fórmula (II), en donde Hal representa Cl, Br o I, prefiriéndose Br; y en donde ALK representa alquilo-C_1-C_5, prefiriéndose metilo, etilo y propilo). Los haluros de arilo de la fórmula general (II) pueden someterse a acoplamiento cruzado con ácidos borónicos de la fórmula general (III) o alternativamente con sus respectivos ésteres de pinacol para producir compuestos de la fórmula general (IV) mediante reacciones mediadas por Pd (acoplamiento de Suzuki) conocidas por los expertos en la técnica. Se utiliza un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente agua) y una base (como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio) y una mezcla catalizador-ligando, por ejemplo de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) se utiliza a temperaturas entre los 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC.

Las aminas aromáticas de la fórmula general (IV) pueden reaccionar con ácidos carboxílicos de la fórmula general (V) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar los compuestos de amida de la fórmula general (VI). La reacción está mediada por la activación de un ácido carboxílico de la fórmula general (V) con reactivos tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-(3H- [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (HATU) o anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, la reacción con HATU ocurre en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano o dimetilsulfóxido en presencia de la anilina apropiada de la fórmula general (IV) y una amina terciaria (como trietilamina o diisopropiletilamina) a temperaturas entre -30 ºC y +60 ºC.

También es posible convertir un ácido carboxílico de la fórmula general (V) en el cloruro de ácido carboxílico correspondiente con un cloruro de ácido inorgánico (como pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo) y luego en los compuestos de amida de la fórmula general (VI), en piridina o un disolvente (como diclorometano o N,N-dimetilformamida), en presencia de la fórmula de amina (IV) apropiada y una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina)

a temperaturas entre -30 ºC y +60 ºC. Luego los restos de éster de los compuestos de la fórmula general (VI) se convierte en los compuestos diana finales de la fórmula general (I) mediante saponificación del grupo éster en un disolvente (como tetrahidrofurano, metanol o N,N-dimetilformamida) utilizando una base apropiada (por ejemplo, hidróxido de litio acuoso o hidróxido de sodio acuoso) a temperaturas entre 0 ºC y +80 ºC. Alternativamente, los compuestos éster de la fórmula general (VI) pueden convertirse en los compuestos diana finales de la fórmula general (I) mediante saponificación del grupo éster utilizando un ácido inorgánico apropiado (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) a temperaturas entre 0 ºC y +80 ºC, generalmente a alrededor de +60 ºC.

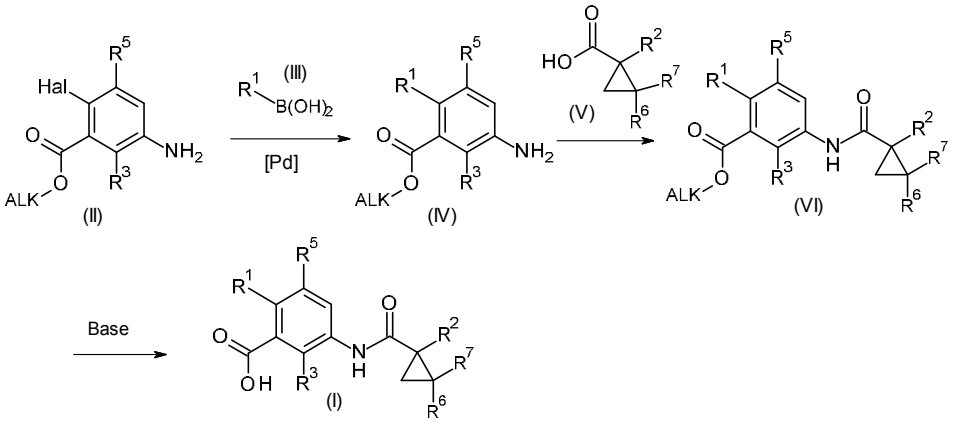
Los haluros de arilo de la fórmula general (II) están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por los expertos en la técnica a partir del correspondiente compuesto de ácido carboxílico. Por ejemplo, al reaccionar el ácido carboxílico correspondiente con un alcohol (como metanol, etanol o propanol) en ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC.

Los materiales de partida de la fórmula general (II) están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse a través de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica a partir de precursores apropiados. Por ejemplo, el grupo amino puede obtenerse por reducción del grupo nitro correspondiente con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en disolventes como etanol, acetato de etilo o mezclas de los mismos. Alternativamente, el grupo nitro puede reducirse usando polvo de hierro en disolventes como metanol o etanol en presencia de ácido (como ácido clorhídrico o acético). El grupo nitro puede introducirse mediante procedimientos clásicos, como el tratamiento con ácido nítrico/ácido sulfúrico o nitrato de potasio/ácido sulfúrico (con una concentración y una relación de volumen adecuadas) a temperaturas entre 0 ºC y 25 ºC. La secuencia de las etapas de reacción (reducción de nitro, reacción de Suzuki, formación de amida, hidrólisis de nitrilo) puede cambiarse según resulte adecuado.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general (V) están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse a través de procedimientos conocidos por los

expertos en la técnica a partir de precursores apropiados. Por ejemplo, los ácidos arilciclopropanocarboxílicos pueden prepararse a partir del arilacetonitrilo correspondiente por ciclopropanación con 1-bromo-2-cloroetano (1,5 eq.) en una base acuosa (como una solución de hidróxido de sodio) en presencia de cloruro de benciltrietilamonio (0,02 eq.) y la posterior hidrólisis ácida o básica del nitrilo con, por ejemplo, hidróxido de litio en agua o ácido clorhídrico concentrado a temperaturas entre 20 ºC y 100 ºC.

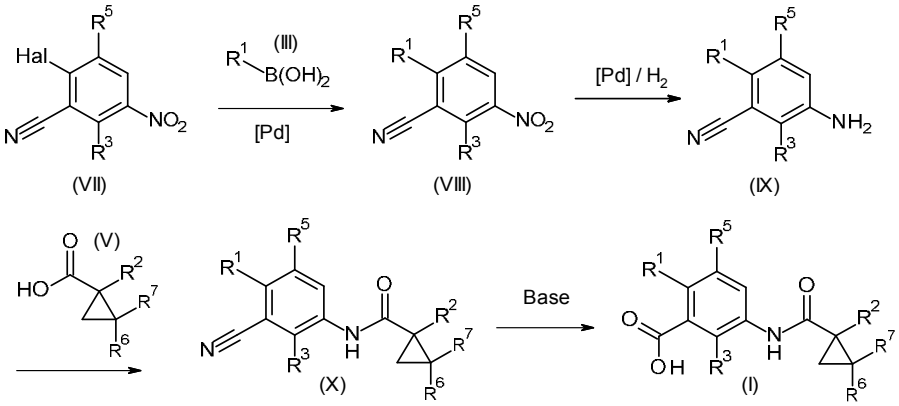
Esquema 1



El esquema 2 representa la síntesis a partir de sintones de la fórmula (VII), en donde Hal representa Cl, Br o I, prefiriéndose Br. Los haluros de arilo de la fórmula general (VII) pueden someterse a acoplamiento cruzado con ácidos borónicos de la fórmula general (III) o alternativamente con sus respectivos ésteres de pinacol para dar compuestos de la fórmula general (VIII) mediante reacciones mediadas por Pd (acoplamiento de Suzuki) conocidas por los expertos en la técnica. Se utiliza un disolvente adecuado (por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente agua) y una base (como carbonato de potasio o carbonato de cesio) y una mezcla catalizador-ligando, por ejemplo de acetato de paladio(II)/ trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) se utiliza a temperaturas entre 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC. El grupo nitro de un compuesto de la fórmula general (VIII) luego se reduce a la anilina

correspondiente de la fórmula general (IX) mediante reacción bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio al 5-10% sobre carbono) en un disolvente apropiado (por ejemplo, etanol o acetato de etilo) a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 1, el acoplamiento de amida proporciona compuestos de la fórmula general (X). El resto de nitrilo de la fórmula (X) se hidroliza a ácido carboxílico de la fórmula general (I) mediante reacción con una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de litio acuoso o hidróxido de sodio acuoso) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) opcionalmente en un disolvente inerte (como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida) a temperaturas entre 10 ºC y 100 ºC.

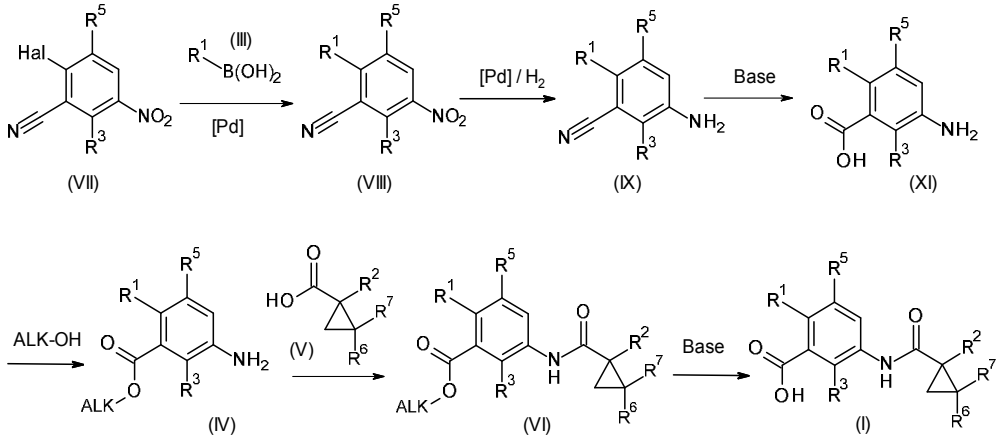
Esquema 2



El esquema 3 muestra un enfoque alternativo en el cual la secuencia de las etapas de reacción cambia y el resto de nitrilo de la fórmula general (IX) se transforma en un grupo éster en dos etapas (en donde ALK representa metilo, etilo o propilo) y luego se revela como el grupo ácido carboxílico. A partir de sintones de la fórmula general (IX), primero el nitrilo se convierte en el ácido carboxílico de la fórmula general (XI) y luego se hace reaccionar con un alcohol adecuado (como metanol, etanol o propanol) en ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC para formar compuestos de éster de la fórmula general (IV). De forma análoga a los

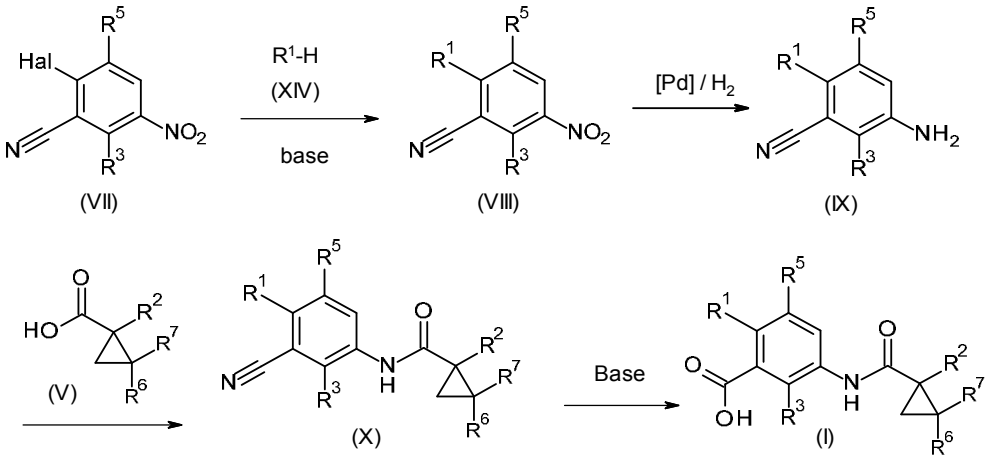
procedimientos descritos para el Esquema 1, el acoplamiento de amida brinda los compuestos de la fórmula general (VI), seguido por saponificación del grupo éster para producir los compuestos diana de la fórmula general (I).

Esquema 3



El esquema 4 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) donde R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido ligado a N, por ejemplo pirazolilo o imidazolilo, o alternativamente R^1 es un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido ligado a N, por ejemplo, indol. A partir de sintones de la fórmula general (VII) (en donde Hal representa F, Cl o Br), el haluro de arilo puede primero sustituirse por un nucleófilo de la fórmula general (XIV) para producir un compuesto de la fórmula general (VIII). La sustitución ocurre en un disolvente aprótico dipolar como acetonitrilo, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida y en presencia de una base apropiada (por ejemplo, carbonato de potasio o hidruro de sodio) a temperaturas entre 20 ºC y 100 ºC, preferentemente a 60 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 2, la reducción del grupo nitro seguida por la formación de amida proporciona compuestos de la fórmula general (X) que posteriormente se convierten en los objetivos finales de la fórmula general (I) mediante hidrólisis del grupo nitrilo.

Esquema 4

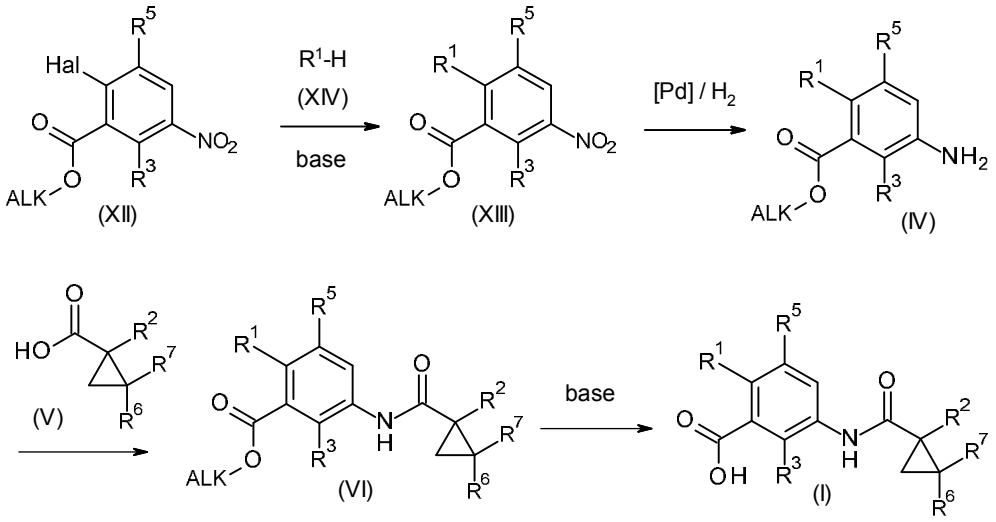


En el Esquema 4 la fórmula general (XIV) representa R^1-H en donde R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido unido a través un átomo de nitrógeno del anillo al átomo de hidrógeno, o R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo al átomo de hidrógeno.

El esquema 5 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) donde R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido ligado a N, por ejemplo pirazolilo o imidazolilo, o alternativamente R^1 es un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido ligado a N, por ejemplo, indol. A partir de sintones de la fórmula general (XII) (en donde Hal representa F, Cl o Br; y en donde ALK representa metilo, etilo o propilo), el haluro de arilo puede primero sustituirse por un nucleófilo de la fórmula general (XIV) para proporcionar un compuesto de fórmula general (XIII). La sustitución ocurre en un disolvente aprótico dipolar como acetonitrilo, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida y en presencia de una base apropiada (por ejemplo, carbonato de potasio o hidruro de sodio) a temperaturas entre 20 ºC y 100 ºC, preferentemente a 60 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 2, la reducción de nitro proporciona compuestos de la fórmula general (IV), seguido por acoplamiento de amida proporciona compuestos de la fórmula general (VI), seguido por

saponificación del grupo éster para producir los compuestos diana de la fórmula general (I).

Esquema 5

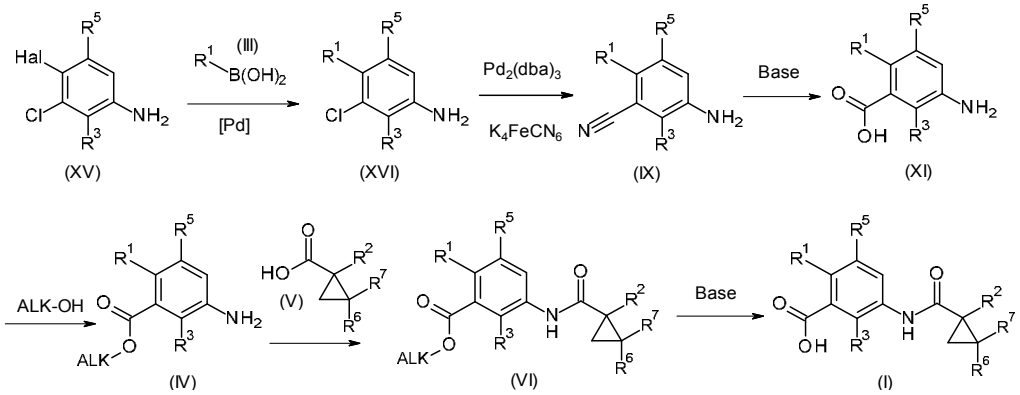


En el Esquema 5 la fórmula general (XIV) representa R^1-H en donde R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido unido a través un átomo de nitrógeno del anillo al átomo de hidrógeno, o R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo al átomo de hidrógeno.

El esquema 6 representa la síntesis a partir de sintones de la fórmula (XV), en donde Hal representa Br o I, prefiriéndose Br. Los haluros de arilo de la fórmula general (XV) pueden someterse a acoplamiento cruzado con ácidos borónicos de fórmula la general (III) o alternativamente con sus respectivos ésteres de pinacol para dar compuestos de la fórmula general (XVI) mediante reacciones mediadas por Pd (acoplamiento de Suzuki) conocidas por los expertos en la técnica. Se utiliza un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente agua) y una base (como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio) y una mezcla

catalizador-ligando, por ejemplo de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) se utiliza a temperaturas entre los 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC. El grupo cloro de un compuesto de la fórmula general (XVI) se convierte en un grupo nitrilo para producir compuestos de la fórmula general (IX), mediante reacciones de cianación mediadas por Pd con ferrocianuro de potasio conocido por los expertos en la técnica. Se utiliza una mezcla adecuada de disolventes (por ejemplo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano y opcionalmente agua) y una base (como acetato de potasio) y una mezcla catalizador-ligando (por ejemplo, tris[dibencilidenacetona]dipaladio / diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano) se utiliza a temperaturas entre 20 ºC y 120 ºC, por lo general 100 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 3, el resto de nitrilo de la fórmula general (IX) se convierte en el ácido carboxílico de la fórmula general (XI) y luego se hace reaccionar con un alcohol adecuado (como metanol, etanol o propanol; en donde ALK representa metilo, etilo o propilo) en ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC para formar compuestos de éster de la fórmula general (IV). De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 1, el acoplamiento de amida brinda los compuestos de la fórmula general (VI), seguido por saponificación del grupo éster para producir los compuestos diana de la fórmula general (I). La secuencia de las etapas de reacción (hidrólisis de nitrilo, formación de amida) puede cambiarse según sea apropiado. De forma análoga con el Esquema 2, se puede acceder directamente a los compuestos finales de la fórmula general (I) a través de la hidrólisis del grupo nitrilo que se lleva a cabo como una transformación final.

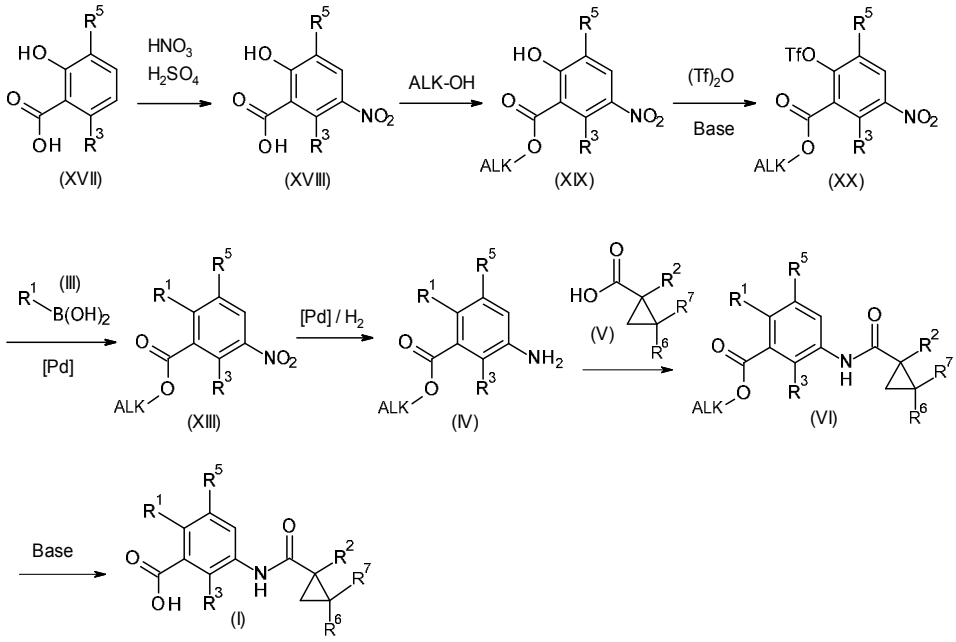
Esquema 6



El esquema 7 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) con el significado de R^1, R^2, X y R^3 según se define en la fórmula general (I). El grupo arilo de la fórmula general (XVII) puede nitrarse por reacción con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico a temperaturas entre -20 ºC y +20 ºC, preferentemente por debajo de +10 ºC. El grupo de ácido carboxílico de un compuesto de la fórmula general (XVIII) se hace reaccionar con un alcohol adecuado (como metanol, etanol o propanol; en donde ALK representa metilo, etilo o propilo) en ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC para formar compuestos de éster de la fórmula general (XIX). El grupo hidroxi de un compuesto de la fórmula general (XIX) se convierte en un grupo triflato para producir compuestos de la fórmula general (XX), mediante reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico en una base (por ejemplo, trietilamina) y un disolvente inerte (como diclorometano) a temperaturas entre -20 ºC y + 40 ºC, por lo general a 0 ºC. Los triflatos de arilo de la fórmula general (XX) pueden someterse a acoplamiento cruzado con ácidos borónicos de la fórmula general (III) o alternativamente con sus respectivos ésteres de pinacol para producir compuestos de la fórmula general (XIII) mediante reacciones mediadas por Pd (acoplamiento de Suzuki) conocidas por los expertos en la técnica. Se utiliza un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente agua) y una base (como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio) y una mezcla catalizador-ligando, por ejemplo de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0),

dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) se utiliza a temperaturas entre los 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 2, la reducción del grupo nitro seguida por la formación de amida proporciona compuestos de la fórmula general (VI) que posteriormente se convierten en los objetivos finales de la fórmula general (I) mediante hidrólisis del grupo éster como se detalla en el Esquema 1.

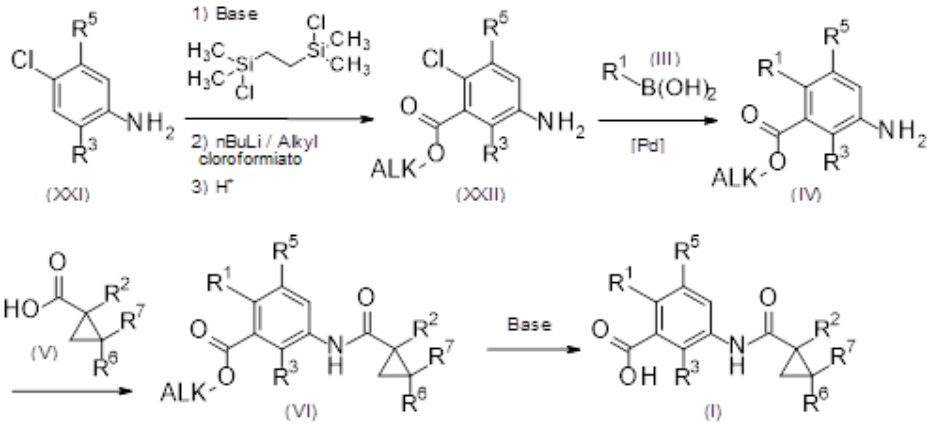
Esquema 7



El esquema 8 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I). A partir de sintones de la fórmula general (XXI), la anilina puede protegerse primero usando una combinación de dos equivalentes de una base fuerte (como nBuLi) y 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano. El intermedio obtenido puede litiarse *in situ* usando nBuLi y luego inactivarse con un cloroformiato de alquilo (como cloroformiato de etilo). El tratamiento posterior con un ácido acuoso inorgánico (como ácido clorhídrico) proporciona compuestos de la fórmula general (XXII) en donde ALK representa metilo, etilo o propilo. De forma

análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 1, el acoplamiento de Suzuki seguido por el acoplamiento de amida proporciona compuestos de la fórmula general (VI). La saponificación subsiguiente del grupo éster produce los compuestos diana de la fórmula general (I).

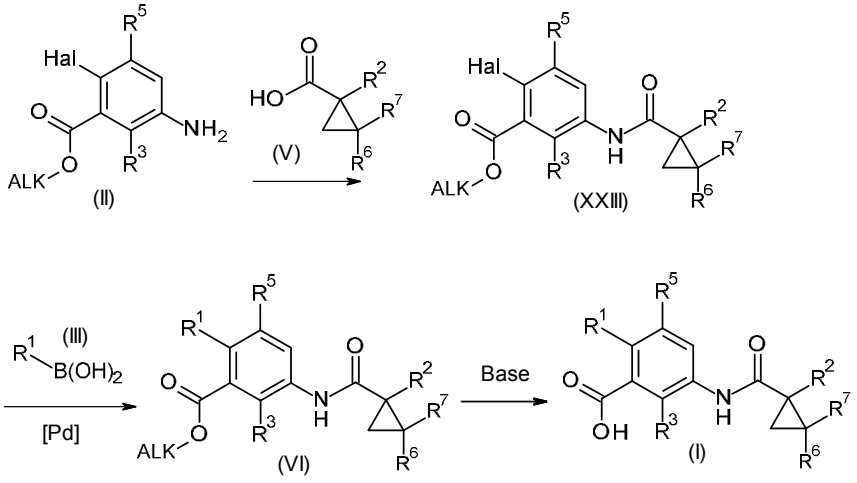
Esquema 8



El Esquema 9 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) en la cual la secuencia de etapas de reacción cambia en comparación con el Esquema 1, en donde Hal representa Cl, Br o I, prefiriéndose Br; y en donde ALK representa metilo, etilo o propilo. A partir de sintones de la fórmula general (II), la amina aromática puede reaccionar con ácidos carboxílicos de la fórmula general (V) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar los compuestos de amida de la fórmula general (XXIII). La reacción está mediada por la activación de un ácido carboxílico de la fórmula general (V) con reactivos tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-(3H- [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (HATU) o anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, la reacción con T3P ocurre en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano en presencia de la anilina apropiada de la fórmula general (II) y una amina terciaria (como trietilamina o diisopropiletilamina) a temperaturas entre -30 ºC y +60 ºC.

Los haluros de arilo de la fórmula general (XXIII) pueden someterse a acoplamiento cruzado con ácidos borónicos de fórmula general (III) o alternativamente con sus respectivos ésteres de pinacol para dar compuestos de la fórmula general (VI) mediante reacciones mediadas por Pd (acoplamiento de Suzuki) conocidas por los expertos en la técnica. Se utiliza un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente agua) y una base (como carbonato de potasio o carbonato de cesio) y una mezcla catalizador-ligando, por ejemplo de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) se utiliza a temperaturas entre los 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 1, la saponificación del grupo éster de un compuesto intermedio de la fórmula general (VI) produce los compuestos diana de la fórmula general (I).

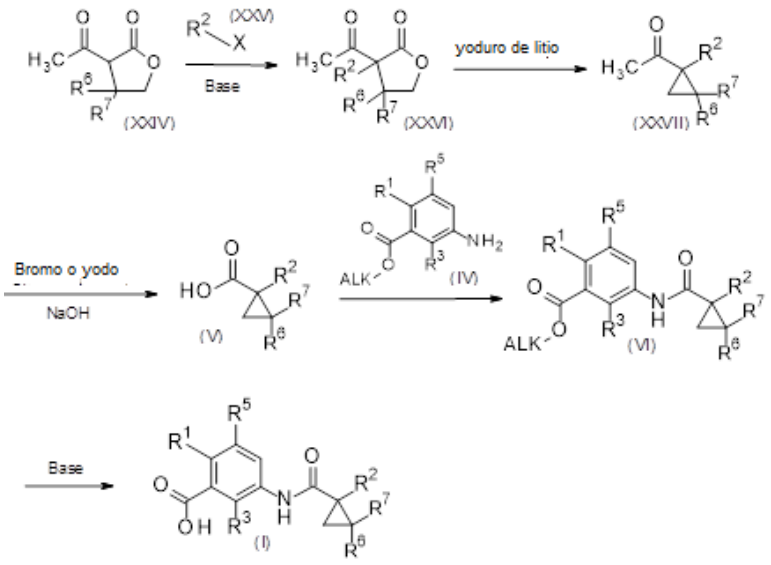
Esquema 9



El esquema 10 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I). La alquilación de 2-acetilbutirolactonas de la fórmula general (XXIV) puede lograrse con un agente alquilante de la fórmula general (XXV) en donde X representa Cl, Br o I, prefiriéndose Br en presencia de una base (como carbonato de potasio o carbonato de sodio) en un disolvente apolar (como acetonitrilo o tetrahidrofurano) a una temperatura entre 20 ºC y 60 ºC. La

redisposición posterior de los compuestos de la fórmula general (XXVI) para proporcionar ciclopropanos de la fórmula general (XXVII) puede lograrse mediante reacción con yoduro de litio en un disolvente polar (como dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona) a temperaturas entre 100 ºC y 200 ºC. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general (V) pueden formarse mediante reacción de compuestos de la fórmula general (XXVII) con bromo o yodo en presencia de un hidróxido de sodio en un disolvente (como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano) a temperaturas entre 0 ºC a 20 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 1, el acoplamiento de amida proporciona compuestos de la fórmula general (VI). La saponificación subsiguiente del grupo éster produce los compuestos diana de la fórmula general (I).

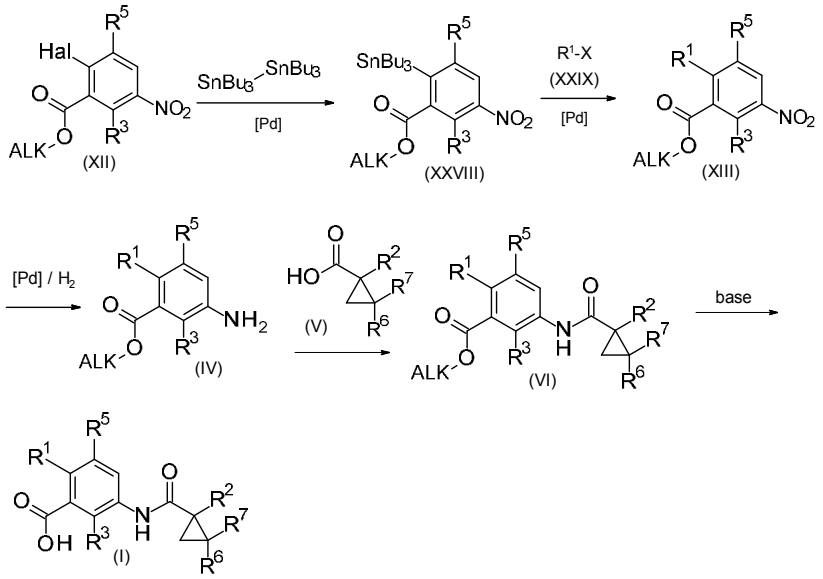
Esquema 10



El esquema 11 muestra un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula general (I). A partir de sintones de la fórmula general (XII) (en donde Hal representa Cl, Br o I; y en donde ALK representa metilo, etilo o propilo) el haluro de arilo puede convertirse primero en un estannano de la fórmula general (XXVIII) mediante reacción con hexabutildiestannano en presencia de un

catalizador de paladio (como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano) a temperaturas entre 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC. El estannano de arilo de la fórmula general (XXVIII) puede luego someterse a acoplamiento cruzado con haluros de arilo de la fórmula general (XXIX), con el significado de R^1 según se define en la fórmula general (I), mediante reacciones mediadas por Pd (acoplamiento de Stille) conocido por los expertos en la técnica. Se utiliza un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano) con una mezcla catalizador-ligando, por ejemplo de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) se utiliza a temperaturas entre los 20 ºC y 120 ºC, preferentemente a 100 ºC. De forma análoga a los procedimientos descritos para el Esquema 1, la reducción de nitro proporciona compuestos de la fórmula general (IV), seguido por acoplamiento de amida proporciona compuestos de la fórmula general (VI), seguido por saponificación del grupo éster para producir los compuestos diana de la fórmula general (I).

Esquema 11



Sección experimental

Los ejemplos de experimentos de prueba descritos en el presente sirven para ilustrar la presente invención, la cual no se limita a los ejemplos proporcionados.

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de ejemplos.

Abreviatura	**Significado**
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
Cu(I)Cl	cloruro de cobre (II)
ca.	alrededor de
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N-Etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMAP	N,N-Dimetilpiridin-4-amina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Producto deseado
EE	Acetato de etilo
h	Hora

HATU	hexafluorofosfato de N-[(Dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio
HBr	Bromuro de hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
hex	n-Hexano
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HNO_3	Ácido nítrico
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
Int	Intermedio
IPC	En proceso de verificación
K_2CO_3	Carbonato de potasio
LC-MS	cromatografía líquida- espectrometría de masas
LCMS	cromatografía líquida- espectrometría de masas
LiOH	Hidróxido de litio
M	Molar
µW	Microondas
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
min	Minuto(s)
N	Normal

Na_2CO_3	Carbonato de sodio
NaH	Hidruro de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaI	Yoduro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
RMN	Resonancia magnética nuclear espectroscópica
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1-'Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	Dicloruro de complejo de diclorometano de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)
PPh_3	Trifenilfosfina
ppm	partes por millón
Py	Piridina
RT	Temperatura ambiente
rt	Tiempo de retención
Rt	Tiempo de retención
sat.	Saturado
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
SM	Material de partida

STAB	Triacetoxiborohidruro sódico
$HSnBu_3$	Hidruro de tributilestaño
TMS-azida	Azidotrimetilsilano
TMS-N_3	Azidotrimetilsilano
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAB	Bromuro de Tetra-N-butilamonio
TBAI	Yoduro de tetra-N-butilamonio
TBME	Metil terc-butil éter
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
$(Tf)_2O$	Anhídrido trifluorometanosulfónico
TfO-	Trifluorometanosulfonato
THF	Tetrahidrofurano

Métodos de análisis

Métodos analíticos LCMS:

Método 1: Instrumento: Waters Acquity Platform ZQ4000; columna: Waters BEHC 18, 50 mm x 2,1 mm, 1,7 µ; eluyente A: agua/0,05% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo/0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98% A → 0,2 min: 98% A → 1,7 min: 10% A → 1,9 min: 10% A → 2 min: 98% A → 2,5 min: 98% A; flujo: 1,3 ml/min; temperatura de la columna: 60 ºC; detección UV: 200-400 nm.

Método 2: Instrumento: Waters Acquity LCT; columna: Phenomenex Kinetex C18, 50 mm x 2,1 mm, 2,6 µ; eluyente A: agua/0,05% de ácido fórmico, eluyente

B: acetonitrilo/0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98% A → 0,2 min: 98% A → 1,7 min: 10% A → 1,9 min: 10% A → 2 min: 98% A → 2,5 min: 98% A; flujo: 1,3 ml/min; temperatura de la columna: 60 ºC; detección UV: 200-400 nm.

Método 3: Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% de B; flujo 0.8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Método 4: Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% de B; flujo 0.8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

LC-MS, Método analítico A: Análisis de rutina de alto rendimiento

Columna: Kinetex Core-Shell C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Eluyente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: Acetonitrilo + 0, 1% de ácido fórmico; Gradiente 0,00 mins 95% A → 1,20 mins 100% B → 1,30 mins 100% B → 1,31 mins 95% A; temperatura de columna: 40 ºC; tasa de flujo 1,2 ml/min; volumen de inyección: 3 µl; intervalo de detección UV: 210-420 nm.

LC-MS, Método analítico B: Análisis de rutina de alto rendimiento

Columna: Waters Atlantis dC18, 2,1 x 50 mm, 3 µm; Eluyente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: Acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; Gradiente 0,00 mins 95% A → 2,5 mins 100% B → 2,7 mins 100% B → 2,71 mins 5% A → 3,5 mins 5% A; temperatura de columna: 40 ºC; tasa de flujo 1,0 ml/min; volumen de inyección: 3 µl; intervalo de detección UV: 210-420 nm.

LC-MS, Método analítico C: Análisis de rutina de alto rendimiento en pH alto

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 2,0 x 50 mm, 3 µm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10, Eluyente B: Acetonitrilo;

Gradiente 0,00 mins 99% A → 1,80 mins 100% B → 2,10 mins 100% B → 2,30 mins 99% A → 3,50 mins 99% A; temperatura de columna: 40 ºC; tasa de flujo 1,0 ml/min; volumen de inyección: 3 µl; intervalo de detección UV: 210-420 nm.

LC-MS, Método analítico D:

Columna: Waters Atlantis dC18, 2,1 x 100 mm, 3 µm; Eluyente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: Acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; Gradiente 0,00 mins 95% A → 5,00 mins 100% B → 5,40 mins 100% B → 5,42 mins 95% A → 7,00 mins 95% A; temperatura de columna: 40 ºC; tasa de flujo 0,6 ml/min; volumen de inyección: 3 µl; intervalo de detección UV: 210-420 nm.

LC-MS, Método analítico E: pH alto

Columna: Phenomenex Gemini –NX C18, 2,0 x 100 mm, 3 µm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10, Eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente 0,00 mins 95% A → 5,50 mins 100% B → 5,90 mins 100% B → 5,92 mins 95% A → 7,00 mins 95% A; temperatura de columna: 40 ºC; tasa de flujo 0,5 ml/min; volumen de inyección: 3 µl; intervalo de detección UV: 210-420 nm.

LC-MS, Método analítico F:

Columna: Phenomenex Kinetix-XB C18, 2,1 x 100 mm, 1,7 µm; Eluyente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: Acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; Gradiente 0,00 mins 95% A → 5,30 mins 100% B → 5,80 mins 100% B → 5,82 mins 95% A → 7,00 mins 95% A; temperatura de columna: 40 ºC; tasa de flujo 0,6 ml/min; volumen de inyección: 1 µl; intervalo de detección UV: 200-400 nm.

Métodos de purificación:

Sistema de cromatografía Biotage Isolera™ que utiliza sílice preenvasado y cartuchos de sílice modificados preenvasados.

HPLC preparativa, Método A: pH alto

Columna: Waters Xbridge C18, 30 x 100 mm, 10 μm; Disolvente A: Agua + 0,2% de hidróxido de amonio, Disolvente B: Acetonitrilo + 0,2% de hidróxido de amonio; Gradiente 0,00 mins 90% A → 0,55 mins 90% A → 14,44 mins 95% B → 16,55 mins 95% B → 16,75 90% A; temperatura de columna: temperatura ambiente; tasa de flujo 40 ml/min; volumen de inyección: 1500 µl; Detección: UV 215 nm.

HPLC preparativa, Método B: pH bajo

Columna: Waters Sunfire C18, 30 x 100mm, 10 μm; Disolvente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico, Disolvente B: Acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; Gradiente 0,00 mins 90% A → 0,55 mins 90% A → 14,44 mins 95% B → 16,55 mins 95% B → 16,75 90% A; temperatura de columna: temperatura ambiente; tasa de flujo 40 ml/min; volumen de inyección: 1500 µl; Detección: UV 215 nm.

Métodos de HPLC preparativa:

HPLC preparativa, Método 1:

Sistema: Sistema de autopurificación de aguas: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Columna: XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm; Disolvente: A = H2O + 0,1% Vol. de ácido fórmico (99%), B = acetonitrilo ; Gradiente: 0-8 min 10-100% B, 8-10 min 100% B; Flujo: 50 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; Solución: Max. 250 mg / max. 2,5 mL DMSO o. DMF; Inyección: 1 x 2,5 mL; Detección: Rango de exploración DAD 210–400 nm; MS ESI+, ESI-, Rango de exploración 160-1000 m/z.

HPLC preparativa, Método 2:

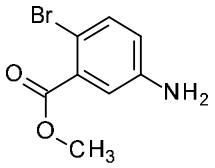
Sistema: Sistema de autopurificación de aguas: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Columna: XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm; Disolvente: A = H2O + 0,1% Vol. de amoniaco (99%), B = acetonitrilo; Gradiente: 0-8 min 10-100% B, 8-10 min 100% B; Flujo: 50 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; Solución: Max. 250 mg / max. 2,5 mL DMSO o. DMF; Inyección: 1 x 2,5 mL; Detección: Rango de exploración DAD 210–400 nm; MS ESI+, ESI-, Rango de exploración 160-1000 m/z.

EJEMPLOS

Los nombres químicos de los Ejemplos (también denominados Compuestos ilustrativos) y los Intermedios se realizaron usando el software ACD por ACD/LABS o el software Marvin por ChemAxon.

Los tiempos de reacción se especifican explícitamente en los protocolos de la sección experimental, o las reacciones se ejecutan hasta su finalización. Las reacciones químicas se controlaron y se evaluó su finalización usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía en capa fina, por ejemplo en placas recubiertas con gel de sílice, o mediante métodos LCMS.

Intermedio 1A: 5-amino-2-bromobenzoato de metilo

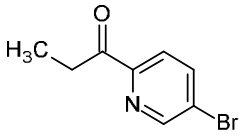


A una solución a 0 ºC de ácido 5-amino-2-bromobenzoico (9,85 g, 45,6 mmol) en metanol (100 mL) se añadió por goteo cloruro de tionilo (1,1 eq., 3,7 mL, 50 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad. El sólido gris resultante se usó sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3,83 (s, 3H), 6,92 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

LCMS (método 3): Rt = 0,87 min, MS (ESIpos) m/z = 230/232 $(M+H)^+$, patrón de isótopo de Br.

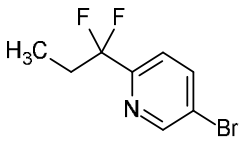
Intermedio 2A: 1-(5-Bromopiridin-2-il)propan-1-ona



Se disolvió una solución de 5-bromopiridina-2-carbonitrilo (5,0 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL) y se enfrió a -20 ºC. Se añadió por goteo bromuro de etilmagnesio (11,4 mL de una solución 3M en éter dietílico, 34,1 mmol) a esta temperatura, con la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -20 ºC y se añadió lentamente solución acuosa de HCl 1M y la mezcla se volvió a calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite de color dorado se cristalizó para proporcionar el compuesto del título (5,25 g, 85% de rendimiento).

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,74 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,89 (m, 2H), 3,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

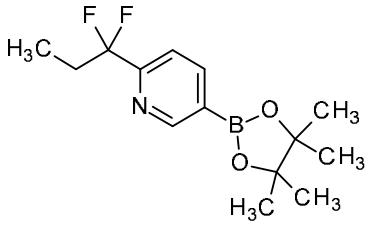
Intermedio 3A: 5-Bromo-2-(1,1-difluoropropil)piridina



A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il) propan-1-ona (Int. **2A**, 5,25 g, 24,5 mmol) disuelta en 1,2-dicloroetano (61,5 mL) en nitrógeno se añadió por goteo trifluoruro de dietilaminoazufre (12,96 mL, 98,1 mmol) proporcionando una solución color naranja. La reacción se calentó a 60 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con NaOH acuoso (2 M) por goteo (PRECAUCIÓN: reacción vigorosa). La capa orgánica se eliminó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con TBME / Heptano; 0 - 20%) para proporcionar el compuesto del título (3,25 g, 50% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedio 4A: 2-(1,1-Difluoropropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

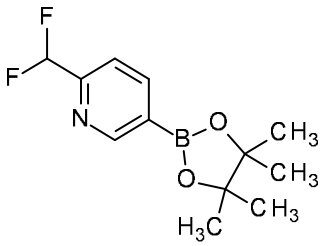


Una solución de 5-bromo-2-(1,1-difluoropropil)piridina (Int. **3A**, 3,25 g, 12,39 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,46 g, 13,63 mmol), acetato de potasio (3,65 g, 37,17 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (453 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL) se desgasificó mediante un balón de gas nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró a vacío. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de eluyentes; EtOAc al 0 - 30% en Heptano) para proporcionar el compuesto del título (3,25 g, 83% de rendimiento) como aceite dorado que se cristalizó al dejarse en reposo.

RMN de ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 9,00 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,38 (s, 12H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,89 mins; MS (ESIpos) m/z = 201,95 (masa de ácido borónico + H)$^+$.

Intermedio 5A: 2-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

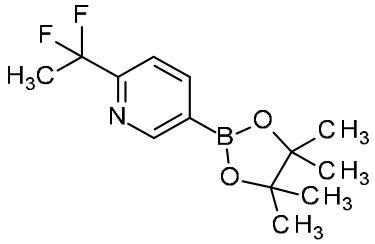


A una solución de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (1,0 g, 4,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,34 g, 5,3 mmol) en dioxano (5 mL) a temperatura ambiente se añadió acetato de potasio (1,4 g, 14,4 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (264 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 89% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,97 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 12H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,78 mins, MS (ESIPos) m/z = 173,9 (masa de ácido borónico + H)$^+$.

Intermedio 6A: 2-(1,1-Difluoroetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



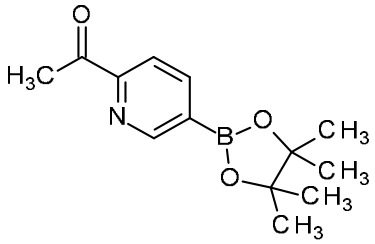
A una solución de 5-bromo-2-(1,1-difluoroetil)piridina (1,69 g, 6,70 mmol) en dioxano (30 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,87 g, 7,37 mmol), acetato de potasio (1,97 g, 20,09 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante cinco minutos con nitrógeno antes de añadir complejo de [1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (328 mg, 0,40 mmol). La mezcla se calentó a 100 ºC y se agitó a esa temperatura durante 2,5 horas. Después de este tiempo y según el análisis LCMS, no quedó material de partida. El calor se eliminó y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el cual se filtró sobre una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con 0-100% de EtOAc en Heptano). El compuesto del título se obtuvo como un sólido en polvo blanquecino (1,39 g, 66% de rendimiento).

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,32 (s, 12H), 1,99 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 7,71 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,79 – 8,87 (m, 1H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,87 mins; ion de masa no observado.

Intermedio 7A: 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]etanona

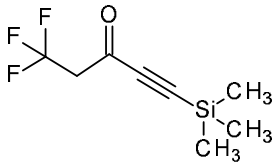


A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (2,0 g, 9,98 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (2,8 g, 11,0 mmol), acetato de potasio (2,94 g, 30,0 mmol) y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (244 mg, 0,30 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró sobre Celite (lavado con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0 - 50% de EtOAc en heptano) proporcionando el producto deseado (2,22 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,89 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

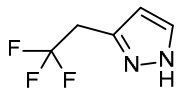
LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,74 mins; ion de masa no observado.

Intermedio 8A: 5,5,5-Trifluoro-1-(trimetilsilil)pent-1-in-3-ona



A una solución agitada de etino-1,2-diilbis(trimetilsilano) (1,0 g, 5,868 mmol) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo (0,946 g, 6,455 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió tricloruro de aluminio (0,939 g, 7,042 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y luego se vertió en una mezcla de HCl 2M (20 mL) y hielo triturado (~20 g). Se añadió diclorometano (20 mL) y la mezcla se dejó en reposo durante aproximadamente 2 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,18 g, 75% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.
RMN de ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 3,38 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 0,26 (s, 9H).

Intermedio 9A: 3-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol



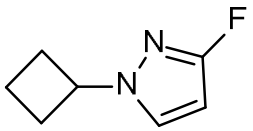
A una solución 5,5,5-trifluoro-1-(trimetilsilil)pent-1-in-3-ona (Int. **8A**, 1,18 g, 4,82 mmol) en etanol (10 mL) se añadió hidrato de hidracina (0,469 mL, 9,63 mmol) a temperatura ambiente (se observó una reacción exotérmica). La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida (~50 mbar). El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con K_2CO_3 2M (20 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 73% de rendimiento) como aceite

amarillo.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 10,7 Hz, 2H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,81 mins; MS (ESIPos) m/z = 150,9 $(M+H)^+$.

Intermedio 10A: 1-Ciclobutil-3-fluoro-1*H*-pirazol

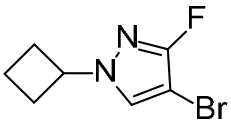


Se disolvió 3-fluoro-1H-pirazol (150 mg, 2,91 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. Se añadió hidruro de sodio (152 mg, 3,49 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió bromuro de ciclobutilo (0,82 mL, 8,71 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 ºC. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo 4x con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto crudo no proporcionó purificación adicional: 400 mg (98% de teoría) de aceite amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,68 – 1,79 (m, 2H), 2,28 – 2,43 (m, 4H), 4,88 (quint, 1H), 5,91 (dd, 1H), 7,71(t, 1H).

LCMS (método 1): Rt = 0,84 min; MS (ESIPos) m/z = 141 $(M+H)^+$.

Intermedio 11A: 4-Bromo-1-ciclobutil-3-fluoro-1*H*-pirazol



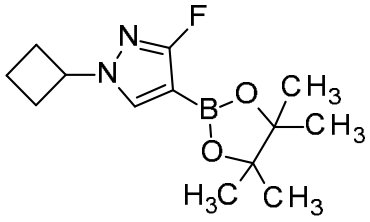
Se disolvió 1-Ciclobutil-3-fluoro-1H-pirazol (Int. **10A**, 400 mg, 2,85 mmol) en 17 mL de cloroformo y se enfrió a 0 ºC durante 10 minutos. Luego, por goteo se añadió bromo (480 mg, 3,00 mmol, 1,05 eq), disuelto en 5 mL de cloroformo a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio, luego con salmuera, luego se secó con sulfato de sodio y los disolventes se evaporaron. El producto crudo (400 mg, 63% de teoría, aceite incoloro) se usó sin purificación

adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,68 – 1,79 (m, 2H), 2,27 – 2,42 (m, 4H), 4,69 (quint, 1H), 8,07(d, 1H).

LCMS (método 1): Rt = 1,13 min, MS (ESIPos) m/z = 219/212 $(M+H)^+$, patrón de isótopo de Br.

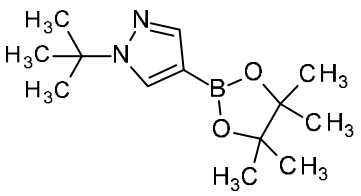
Intermedio 12A: 1-ciclobutil-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



4-Bromo-1-ciclobutil-3-fluoro-1H-pirazol (Int.**11A**, 400 mg, 1,83 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (510 mg, 2,01 mmol, 1,1 eq) se disolvió en 1,4-dioxano y se desgasificó en un flujo de argón. Luego se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (100 mg, 0,14 mmol, 0,075 eq) y acetato de potasio (538 mg, 5,48 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 100 ºC y durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se filtró a través de gel de sílice (hex/EE 0-40%) para producir el compuesto del título (420 mg) como un aceite amarillo pálido, que se cristalizó en reposo.

LCMS (método 3): Rt = 0,98 min; MS (ESIPos) m/z = 367 $(M+H)^+$.

Intermedio 13A: 1-Terc-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



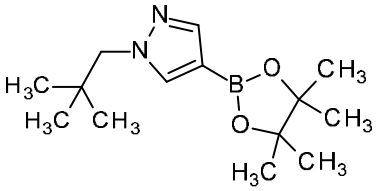
A una solución de 4-bromo-1-terc-butil-1H-pirazol (2,40 g, 9,836 mmol) y

bis(pinacolato)diboro (1,64 g, 7,995 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió acetato de potasio (2,54 g, 29,5 mmol) a temperatura ambiente. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y luego se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (125 mg, 0,153 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 100 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-100% de EtOAc en heptano] proporcionando el producto del título (0,65 g, 29% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,78 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,26 (s, 12H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,18 mins; MS (ESIPos) m/z = 251,05 $(M+H)^+$.

Intermedio 14A: 1-(2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



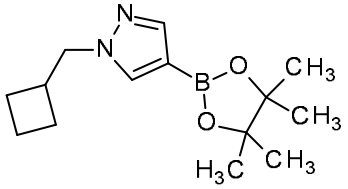
Una mezcla de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 10,2 mmol), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (3,03 g, 15,3 mmol) y carbonato de potasio (4,23 g, 30,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentó a 100 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con TBME (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se añadió heptano (50 mL) al residuo y la mezcla se calentó brevemente a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material de partida sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-30% de EtOAc en heptano]. Las fracciones que contenía el producto se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título (0,27 g, 9% de rendimiento) como

un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,31 (s, 12H), 0,94 (s, 9H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,32 mins; MS (ESIPos) m/z = 264,8 $(M+H)^+$.

Intermedio 15A: 1-(ciclobutilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

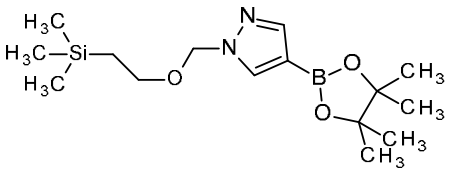


Una mezcla de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,58 g, 2,96 mmol), (bromometil)ciclobutano (0,50 mL, 4,44 mmol) y carbonato de potasio (1,23 g, 8,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se calentó a 100 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$), se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (columna de sílice 25 g, usando un gradiente de eluyentes; 0-30% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 41% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,13 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,95 – 2,70 (m, 1H), 2,20 – 1,64 (m, 6H), 1,31 (s, 12H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,13 min, MS (ESIpos): m/z = 262,9 $(M+H)^+$.

Intermedio 306A: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol



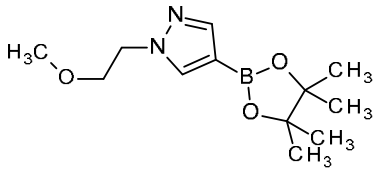
A una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de metilo (1,238 g, 6,316 mmol) en DMF (20 mL) se añadió carbonato de potasio (2,62 g,

18,95 mmol) y [2-(clorometoxi)etil] (trimetil)silano (1,68 ml, 9,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se repartió entre TBME (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; usando un gradiente de eluyentes; 0-50% de EtOAc en heptano]. Las fracciones que contenía el producto se combinaron, se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 56% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 mins; MS (ESIPos) m/z = 324,95 $(M+H)^+$.

Intermedio 307A: 1-(2-Metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

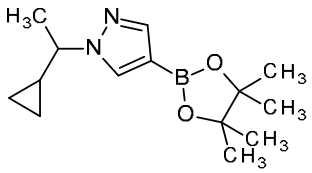


A una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 5,1 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (245 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 6,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió 2-bromoetil-metil-éter (0,72 mL, 7,7 mmol) por goteo mediante una jeringa. Después de finalizar la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora antes de la adición de acetato de etilo (70 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; usando un gradiente de eluyentes; 0-50% de EtOAc en heptano] para proporcionar el compuesto del título (333 mg, 26% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,25 (s, 12H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,01 mins, MS (ESIPos): m/z = 253 $(M+H)^+$.

Intermedio 308A: 1-(1-ciclopropiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como una mezcla 1:1 de enantiómeros

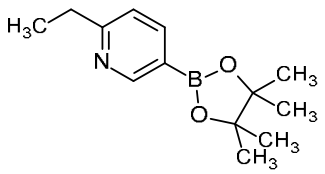


A una solución enfriada con hielo de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (600 mg, 3,09 mmol), 1-ciclopropiletanol racémico (346 mg, 4,02 mmol) y trifenilfosfina (1054 mg, 4,02 mmol) en THF anhidro (40 mL) se añadió por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (0,79 ml, 4,02 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al día siguiente, se añadió más 1-ciclopropiletanol (133 mg, 1,55 mmol), trifenilfosfina (406 mg, 1,55 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,30 mL, 1,55 mmol) y la reacción se continuó agitando durante 6 horas más. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter dietílico. La mezcla resultante se enfrió a 0 ºC proporcionando un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se eliminó y el filtrado resultante se concentró a presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (50 g de columna SiO_2; eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-35% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 32% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,70 – 3,51 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28 – 1,15 (m, 1H), 0,73 – 0,62 (m, 1H), 0,61 – 0,48 (m, 1H), 0,43 – 0,24 (m, 2H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,36 min, MS (ESIpos): m/z = 263,1 $(M+H)^+$.

Intermedio 309A: 2-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

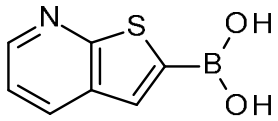


A una solución de 5-bromo-2-etilpiridina (0,55 g, 2,956 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,826 g, 9,8 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadió

acetato de potasio (0,87 g, 8,87 mmol) a temperatura ambiente. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y luego se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (65 mg, 0,089 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC en un tubo sellado durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-100% de EtOAc en heptano] para proporcionar el compuesto del título (213 mg, 29% de rendimiento) como un aceite naranja.

RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,89 – 8,82 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio 16A: Tieno[2,3-b]piridin-2-il ácido borónico



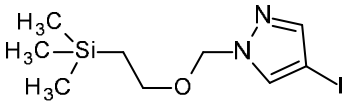
Se disolvió tieno[2,3-b]piridina (950 mg, 7,09 mmol) en THF y la solución se enfrió a -45 ºC. Se añadió por goteo litio de n-Butil (1,1 eq., 7,73 mmol, 4,83 ml, 1,6 M en hexano) y la mezcla se agitó durante 1 hora más a -45 ºC. Se añadió por goteo borato de triisopropilo (1,2 eq., 1,59 g, 8,43 mmol, 1,95 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. Se añadió por goteo ácido orto-fosfórico (85%, 0,57 ml, 140 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos más. La suspensión amarilla resultante se diluyó con éter dietílico (40 mL) y agua (40 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. Tras dejar reposar el filtrado a temperatura ambiente, se formó un segundo precipitado que se aisló de la misma manera para proporcionar un compuesto adicional al del título (410 mg, 33% de rendimiento).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,41 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,30 (dd,

1H), 8,58 (dd, 1H), 8,62 (s, br, 2H).

LCMS (método 2): Rt = 0,50 min; MS (ESIPos) m/z = 180 $(M+H)^+$.

Intermedio 17A: 4-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol

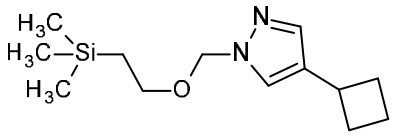


A una solución de 4-yodo-1H-pirazol (2,0 g, 10,31 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió hidruro de sodio (619 mg, 15,47 mmol) a 0 ºC. La suspensión blanca resultante se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Se añadió por goteo 2-(Clorometoxietil)trimetilsilano (SEM-Cl, 90% de pureza, 2,101 g, 2,230 ml, 11,34 mmol) a 0 ºC. La suspensión luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua (0,5 mL) y se concentró a ~5 mL a presión reducida. La mezcla luego se repartió entre EtOAc (50 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-20% de EtOAc en heptano] para proporcionar el compuesto del título (3,27 g, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,36 mins; MS (ESIPos) m/z = 324,9 $(M+H)^+$.

Intermedio 18A: 4-ciclobutil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol



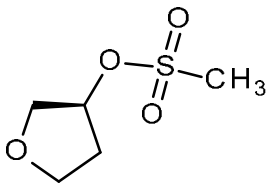
A una mezcla desgasificada de 4-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol (Int. **17A**, 1,50 g, 4,626 mmol) en THF (20 mL) se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) (50 mg, 0,068 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió 0,5M de una solución de bromo(ciclobutil)zinc en THF (11,5 mL, 5,75 mmol). La mezcla se

calentó a 65 ºC durante dos horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se inactivó mediante la adición de agua (1 mL). La mezcla se repartió entre EtOAc (100 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-20% de EtOAc en heptano], para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 46% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 2,08 – 1,84 (m, 4H), 0,94 – 0,85 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,52 mins; MS (ESI) m/z = 253,05 $(M+H)^+$.

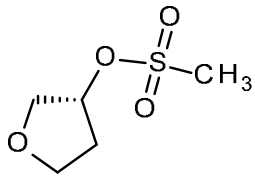
Intermedio 19A: metanosulfonato de (3S)-tetrahidrofuran-3-il



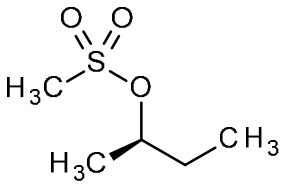
A una solución de (3S)-tetrahidrofuran-3-ol (1,00 g, 11,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,4 mL, 13,6 mmol) a 0 ºC en diclorometano (20 mL) se añadió por goteo cloruro de metanosulfonilo (1,05 mL, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,58 g) como un aceite naranja. Se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 5,40 – 5,24 (m, 1H), 4,09 – 3,82 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,30 – 2,17 (m, 2H).

De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **19A**, el siguiente intermedio se preparó usando cloruro de metanosulfonilo y el alcohol apropiado.

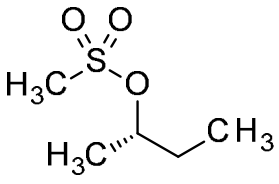
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
20A		metanosulfonato de (3R)-tetrahidrofuran-3-il	RMN de ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ 5,37 – 5,25 (m, 1H), 4,10 – 3,79 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,34 – 2,16 (m, 2H).

Intermedio 21A: metanosulfonato de (2R)-butan-2-il

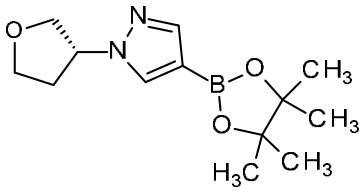


A una solución de (2R)-butan-2-ol (0,90 g, 12,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,88 mL, 15,6 mmol) a 0 ºC en diclorometano (21 mL) se añadió por goteo cloruro de metanosulfonilo (1,67 mL, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,60 g) como un aceite amarillo pálido. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
RMN de ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 4,77 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **21A**, el siguiente intermedio se preparó usando cloruro de metanosulfonilo y el alcohol apropiado.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
22A		metanosulfonato de (2S)-butan-2-il	^{1}H NMR (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm] 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Intermedio 23A: 1-[(3R)-Tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

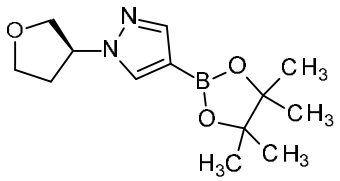
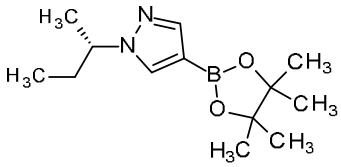
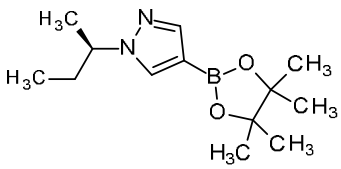


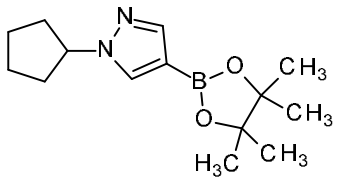
A una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (674 mg, 3,47 mmol) en DMF anhidro (14 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 180 mg, 4,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos. Luego se añadió metanosulfonato de (3S)-tetrahidrofuran-3-il (750 mg, 4,51 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage Isolera™ (cartucho de sílice 50 g, eluyendo con un gradiente de eluyentes; EtOAc al 0-60% en heptano) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 40% de rendimiento) como un aceite incoloro que se solidificó al dejarlo en reposo.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,78 (s, 2H), 5,05 – 4,91 (m, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 3H), 4,00 – 3,86 (m, 1H), 2,55 – 2,21 (m, 2H), 1,31 (s, 12H).

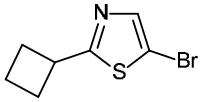
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,10 min, MS (ESIpos): m/z = 264,8 $(M+H)^+$.

De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **23A**, se prepararon los siguientes compuestos intermedios usando 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el mesilato apropiado.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
24A		1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,78 (s, 2H), 5,07 – 4,85 (m, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 3H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 2,55 – 2,16 (m, 2H), 1,31 (s, 12H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,12 min, MS (ESIpos): m/z = 264,9 $(M+H)^+$.
25A		1-[(2S)-butan-2-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 1H), 2,03 – 1,72 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,20 min, MS (ESIPos): m/z = 250,85 $(M+H)^+$.
26A		1-[(2R)-butan-2-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 min, MS (ESIPos): m/z = 251 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
27A		1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 2,28 – 1,50 (m, 8H), 1,32 (s, 12H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 min, MS (ESIpos): m/z = 262,9 $(M+H)^+$.

Intermedio 297A: 5-bromo-2-ciclobutil-1,3-tiazol

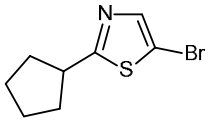


Se añadió bromo(ciclobutil)zinc (9,1 mL de una solución 0,5 M en THF, 4,5 mmol) a 2,5-dibromo-1,3-tiazol (1,0 g, 4,1 mmol) y THF seco (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) (60 mg, 82 □mol) y la mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante 2 horas en un tubo sellado. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Luego los orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-40% de acetato de etilo en heptano) proporcionando el compuesto del título (800 mg, 89% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] 7,54 (s, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 2H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,24 mins, MS (ESIPos): m/z = 218 & 220 $(M+H)^+$.

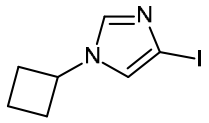
Intermedio 310A: 5-bromo-2-ciclopentil-1,3-tiazol



Se añadió bromuro de ciclopentilzinc (9,1 mL de una solución 0,5M en THF, 4,5 mmol) a 2,5-dibromo-1,3-tiazol (1,0 g, 4,1 mmol) y THF seco (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio(II) (60 mg, 82 □mol) y la mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante 2 horas en un tubo sellado. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Luego los orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-40% de acetato de etilo en heptano) proporcionando el compuesto del título (780 mg, 78% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,52 (s, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 2H), 1,87 – 1,63 (m, 6H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,30 mins, MS (ESIPos): m/z = 233 $(M+H)^+$.

Intermedio 311A: 1-ciclobutil-4-yodo-1H-imidazol



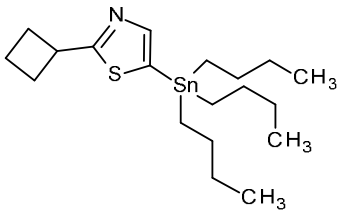
A una solución de 4-yodo-1H-imidazol (4,0 g, 20,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 907 mg, 22,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos hasta que cesó la producción de gas. Se añadió bromociclobutano (3,88 mL, 41,24 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con TBME (50 mL) y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; usando un gradiente de

eluyentes, 0-100% de EtOAc en heptano] y el residuo obtenido se recristalizó en TBME/heptano para proporcionar el compuesto del título (2,06 g, 40% de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro.

RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,40 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 2H), 1,96 – 1,80 (m, 2H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,67 mins; MS (ESIPos) m/z = 248,85 $(M+H)^+$.

Intermedio 312A: 2-Ciclobutil-5-(tributilestannil)-1,3-tiazol

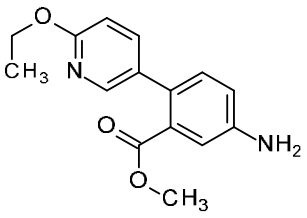


Se disolvió 5-bromo-2-ciclobutil-1,3-tiazol (410 mg, 1,88 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió por goteo n-Butillitio (1,41 ml de una solución 1,6M en hexano, 2,26 mmol) durante 5 minutos lo que proporcionó una solución marrón. Después de 15 minutos a -78 ºC, se añadió por goteo cloruro de tri-n-butilestaño (0,61 mL, 2,26 mmol) durante 5 minutos y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Luego los orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-30% de EtOAc en heptano), lo que proporciona el compuesto del título (540 mg, 54% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,59 (s, 1H), 4,00 – 3,85 (m, 1H), 2,54 – 2,31 (m, 4H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 6H), 1,37 – 1,26 (m, 6H), 1,15 – 1,04 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,22 mins, el producto no ionizó.

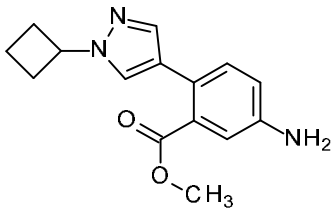
Intermedio 28A: 5-amino-2-(6-etoxipiridin-3-il)benzoato de metilo



Bajo una atmósfera de nitrógeno, 5-amino-2-bromobenzoato de metilo (Int. **1A**, 1,0 g, 4,35 mmol), ácido (6-etoxipiridin-3-il)borónico (1,09 mg, 6,52 mmol) y carbonato de potasio (1,98 g, 14,3 mmol) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (15,8 mL) y agua (7,8 mL). Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36,7 mg, 0,052 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 ºC hasta su finalización. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,37 g, 115% de rendimiento, aproximadamente 87% de pureza) como un amarillo sólido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (método 4): Rt = 1,03 min, MS (ESIpos) m/z = 273 $(M+H)^+$.

Intermedio 29A: 5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



5-amino-2-bromobenzoato de metilo (Int. **1A**, 4,21 g, 18,3 mmol), 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H -pirazol (5,00 g, 20,2 mmol) y carbonato de potasio (8,36 g, 60,5 mmol) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (67 mL) y agua (33 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (155 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 ºC hasta su finalización. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ para proporcionar el compuesto del título (4,34 g, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,73 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 1,83 – 1,71 (m, 2H).

LCMS (método 4): R_t = 0,94 min, MS (ESIpos) m/z = 272 $(M+H)^+$.

1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (CAS 1002309-48-9) está disponible en el comercio. Alternativamente, se sintetizó de la siguiente manera:

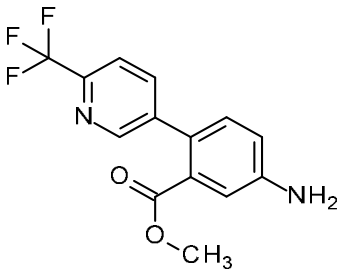
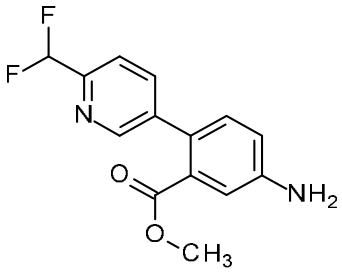
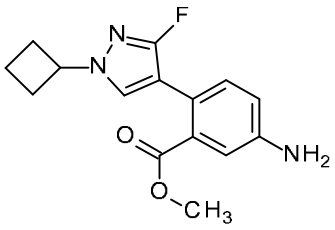
Se disolvió 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (CAS 269410-08-4, 1,20 g, 6,18 mmol) en DMF (23 mL) e hidruro de sodio (0,81 g, 18,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió bromuro de ciclobutilo (2,51 g, 18,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 g a 50 ºC y luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo (1,14 g, 87% de pureza, 64% de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

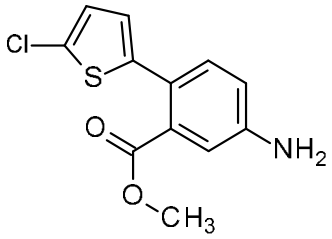
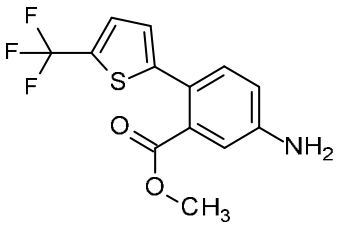
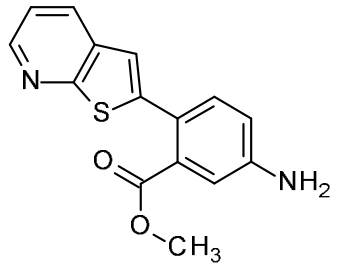
Como alternativa, en vez de hidruro de sodio, se utilizó carbonato de cesio como base. Se agitó 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol con 1,5 equivalentes de bromuro de ciclobutilo y 1,5 equivalentes de carbonato de cesio en DMF a 65 ºC hasta que finalizó la conversión. Si resultó necesario, se añadieron 0,5 equivalentes de bromuro de ciclobutilo y 0,5 equivalentes de carbonato de cesio.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,24 (s, 12H), 1,71 – 1,80 (m, 2H), 2,31 – 2,48 (m, 4H), 4,83 (quint, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).

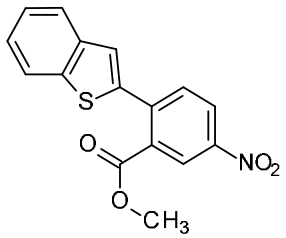
De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **29A**, se prepararon los siguientes intermedios utilizando 5-amino-2-bromobenzoato de

metilo (Int. **1A**) y los ácidos borónicos apropiados o, respectivamente, los correspondientes ésteres borónicos de pinacol como materiales de partida.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
30A		5-amino-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de metilo	LCMS (método 4): R_t = 1,12 min, MS (ESIpos) m/z = 297 $(M+H)^+$.
31A		5-amino-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]benzoato de metilo	LCMS (método 3): R_t = 0,92 min, MS (ESIpos) m/z = 279 $(M+H)^+$.
32A		5-amino-2-(1-ciclobutil-3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,71 – 1,78 (m, 2H), 2,30 – 2,45 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,68 (quint, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,75 (d, 1H). LCMS (método 1): Rt = 0,94 min; MS (ESIPos) m/z = 290 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
33A		5-amino-2-(5-cloro-2-tienil)benzoato de metilo	LCMS (método 3): R_t = 1,21 min, MS (ESIpos) m/z = 268 $(M+H)^+$.
34A		5-amino-2-[5-(trifluorometil)-2-tienil]benzoato de metilo	LCMS (método 3): R_t = 1,27 min, MS (ESIpos) m/z = 302 $(M+H)^+$.
35A		5-amino-2-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3,67 (s, 3H), 5,78 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H). LCMS (método 1): R_t = 0,87 min, MS (ESIpos) m/z = 285 $(M+H)^+$.

Intermedio 36A: 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo

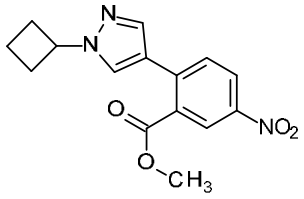


A una solución de 2-bromo-5-nitrobenzoato (591 mg, 2,273 mmol), ácido (1-benzotiofen-2-il)borónico (425 mg, 2,387 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16 mg, 0,023 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) se añadió 2M acuoso de carbonato de potasio (3,8 ml, 7,6 mmol) y la mezcla se desgasificó con una corriente de gas nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Na_2CO_3 saturado (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EE (2 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice) para proporcionar el compuesto del título (497 mg, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

LCMS (Método analítico D) Rt = 4,83; MS (ESIpos) m/z = 282 $(M\text{-}OMe)^+$.

Intermedio 37A: 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo



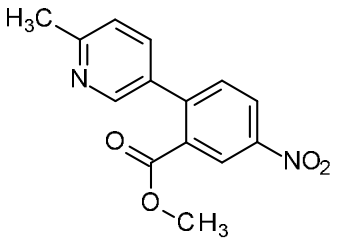
1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 g, 6,0 mmol) y 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (1,66 g, 6,0 mmol) en DME (30 mL) y agua (15 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (127 mg, 0,18 mmol) y carbonato de potasio (2,5 g, 18,1 mmol) y la reacción se calentó con agitación a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™

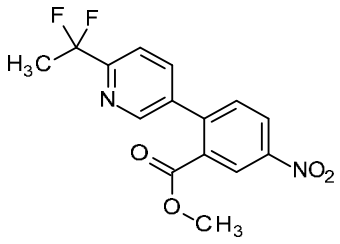
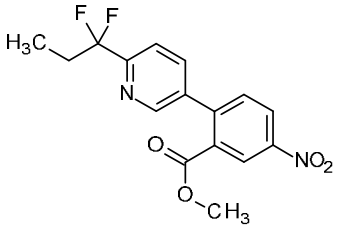
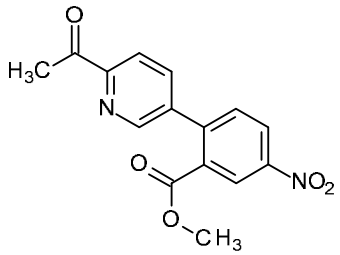
(gel de sílice; usando un gradiente de eluyentes; 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,72 g, 72% de rendimiento) como un aceite amarillo.

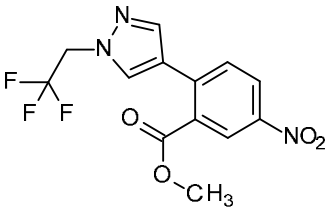
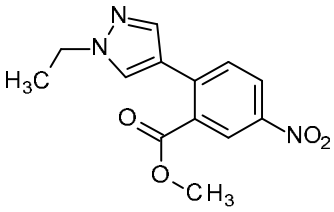
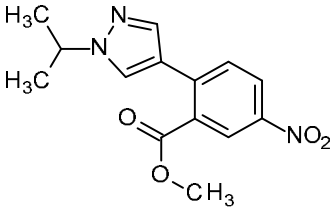
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,97 – 4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H).

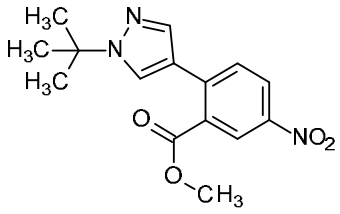
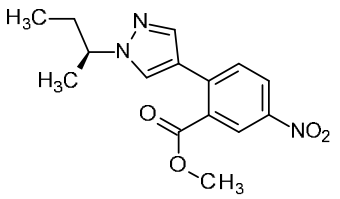
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,19 mins, MS (ESIPos): m/z = 302 $(M+H)^+$.

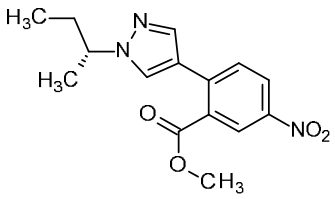
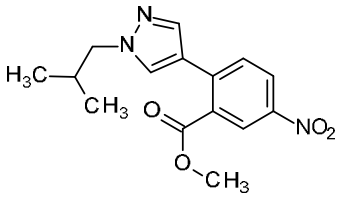
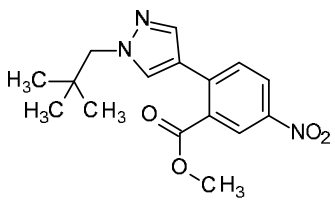
De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **37A**, se prepararon los siguientes intermedios utilizando 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo y los ácidos borónicos apropiados o, respectivamente, los correspondientes ésteres borónicos de pinacol como materiales de partida.

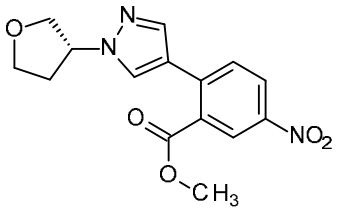
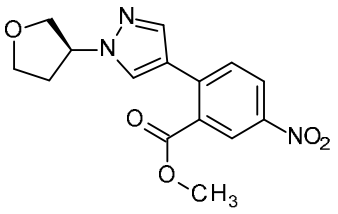
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
38A		2-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,96 mins; m/z (ESIPos) = 273,0 $(M+H)^+$.

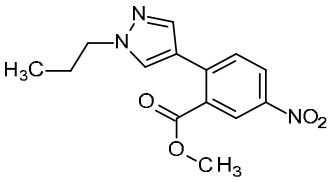
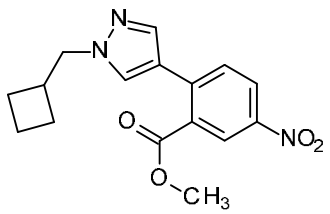
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
39A		2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,69 – 8,66 (m, 2H), 8,51 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,06 (t, J = 19,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,19 mins; m/z (ESIPos) = 323 $(M+H)^+$.
40A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,68-8,69 (m, 2H), 8,52 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,47-2,30 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): R_t = 1,24 min; MS (ESIPos): m/z = 337 $[M-H]^+$
41A		2-(6-acetilpiridin-3-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,73 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 3,7, 1,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,17 mins, MS (ESIPos): m/z=301 $(M+H)^+$.

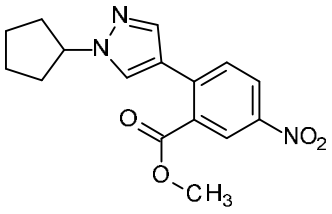
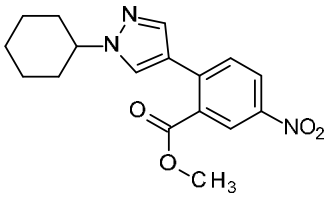
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
42A		5-nitro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,23 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,19 mins; MS (ESIPos), m/z=330 $(M+H)^+$.
43A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,55 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,09 mins; MS (ESIPos), m/z = 275,95 $(M+H)^+$.
44A		2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,55 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,15 mins; MS (ESI) m/z = 290 $(M+H)^+$.

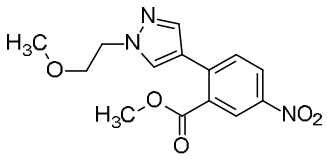
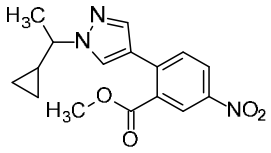
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
45A		2-(1-tect-butil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,66 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,31 mins; MS (ESIPos), m/z = 304,05 $(M+H)^+$.
46A		2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,25 mins, MS (ESIPos): m/z = 304,00 $(M+H)^+$.

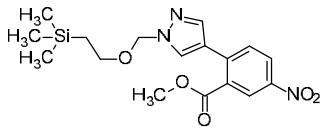
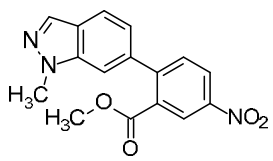
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
47A		2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,08 – 1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,38 mins, MS (ESIPos): m/z = 304,00 $(M+H)^+$.
48A		2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,20 mins; MS (ESIPos), m/z = 304,05 $(M+H)^+$.
49A		2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,35 – 8,29 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,03 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,33 mins; MS (ESIPos), m/z = 318,0 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
50A		5-nitro-2-{1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,08 – 4,97 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,42 – 2,32 (m, 1H). LCMS (Método analítico A) Rt = 1,14 min, MS (ESIpos): m/z = 318,0 $(M+H)^+$
51A		5-nitro-2-{1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,38 (m, 1H). LCMS (Método analítico A) Rt = 1,17 min, MS (ESIPos): m/z = 318,0 $(M+H)^+$.

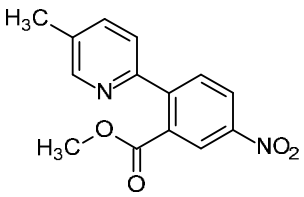
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
52A		5-nitro-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,20 min, MS (ESIpos): m/z = 290,0 $(M+H)^+$.
53A		2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 4H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 316,0 $(M+H)^+$

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
54A		2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 2,16 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,38 min, MS (ESIpos): m/z = 316,0 $(M+H)^+$.
55A		2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,90 – 1,60 (m, 5H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 1,30 – 1,16 (m, 1H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,33 mins, MS (ESIPos): m/z=330 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
313 A		2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,32 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,07 mins, MS (ESIPos): m/z = 306 $(M+H)^+$.
314 A		2-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-nitrobenzoato de metilo como una mezcla 1:1 de enantiómeros	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 – 1,16 (m, 1H), 0,70 – 0,62 (m, 1H), 0,59 – 0,52 (m, 1H), 0,39 – 0,27 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,20 mins, MS (ESIPos): m/z = 316,00 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
315 A		5-nitro-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 – 3,61 (m, 2H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 min; MS(ESIPos): m/z = 378 $(M+H)^+$.
316 A		2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,16 min, MS (ESIpos): m/z = 312,0 $(M+H)^+$.

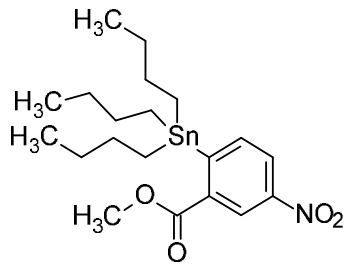
Intermedio 56A: 2-(5-metilpiridin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo



Una mezcla de 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (0,20 g, 0,77 mmol), 2-(5-metilpiridin-2-il)-5-fenil-1,3,5,2-dioxazaborinano (489 mg, 1,92 mmol), $Pd(PPh3)_2Cl_2$ (67,5 mg, 0,10 mmol), CuI (73,2 mg, 0,39 mmol) y carbonato de potasio (266 mg, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (3,8 mL) se desgasificó con gas nitrógeno y el tubo de presión Ace® sellado. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía de columna instantánea Biotage Isolera™ (25 g de cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 75% de rendimiento) como un aceite naranja.
RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,51 (m, 1H), 8,48 – 8,38 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,08 min, MS (ESIpos) m/z = 273,15 $(M+H)^+$.

Intermedio 298A: 5-nitro-2-(tributilestannil)benzoato de metilo



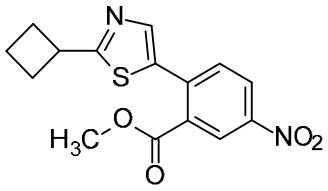
A una solución de hexabutildiestannano (10,0 mL, 19,8 mmol) y 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (5,1 g, 19,8 mmol) en tolueno desgasificado (100 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (457 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 20 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se añadió fluoruro de potasio acuoso (5,7 g en 75 mL) a la mezcla y, después de agitar durante 30 minutos, los sólidos resultantes se eliminaron mediante filtración a través de Celite. La capa acuosa del filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-15% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (6,1 g, 46% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,52 – 1,43 (m, 6H), 1,32 – 1,26 (m, 6H), 1,13 – 1,08 (m, 6H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 mins, el producto no ionizó.

Intermedio 299A: 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-nitrobenzoato de metilo

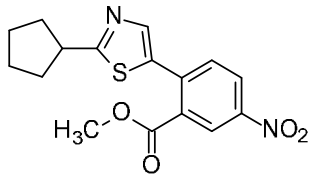
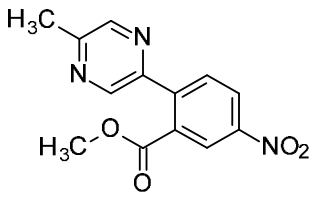
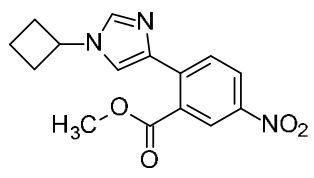


Una solución de 5-bromo-2-ciclobutil-1,3-tiazol (300 mg, 1,38 mmol) y 5-nitro-2-(tributilestannil)benzoato de metilo (1,02 g, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 mL) se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0,043 mmol) y CuI (9 mg, 0,047 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas en un tubo sellado. Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite y se lavaron con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-50% de EtOAc en DCM) lo que proporcionó el compuesto del título (390 mg, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo.

RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,57 – 2,46 (m, 2H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,04 – 1,94 (m, 1H).

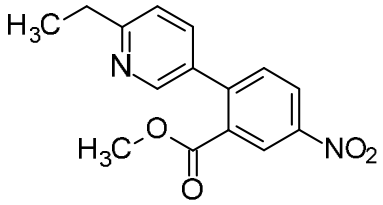
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,28 min; MS (ESIPos): m/z = 319 $[M+H]^+$

De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **299A**, se prepararon los siguientes intermedios utilizando 5-nitro-2-(tributilestannil)benzoato de metilo (Intermedio **298A**) y la entrada heteroaromática apropiada como materiales de partida.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
323A		2-(2-ciclopentil-1,3-tiazol-5-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 4H), 1,80 – 1,69 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,32 mins, MS (ESIPos): m/z = 333 $(M+H)^+$.
324A		2-(5-metilpirazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,53 – 8,51 (m, 1H), 8,44 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,05 min, MS (ESIPos): m/z = 274,0 $(M+H)^+$.
325A		2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,71 –

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			4,56 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,61 – 2,51 (m, 2H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,04 min; MS (ESIPos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Intermedio 321A - 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-nitrobenzoato de metilo



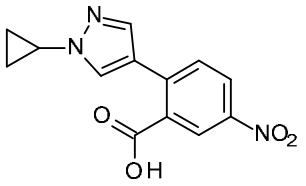
Una solución de 5-bromo-2-etilpiridina (300 mg, 1,612 mmol) y 5-nitro-2-(tributilestannil)benzoato de metilo (70% de pureza, 1,19 g, 1,77 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 mL) se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Luego, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,043 mmol) y CuI (9 mg, 0,047 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 18 horas en un tubo sellado. Después de este tiempo, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,043 mmol) y CuI (307 mg, 1,61 mmol, 1 eq.) adicional y la reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas más. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite y se lavaron con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-100% de EtOAc en heptano) y luego nuevamente usando cromatografía por Biotage IsoleraTM (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-100% de EtOAc en DCM) lo que proporcionó el producto deseado (173 mg, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 – 8,47

(m, 1H), 8,40 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,91 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,00 min; MS (ESIPos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Intermedio 57A: ácido 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-



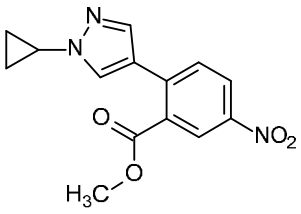
nitrobenzoico

Una mezcla de 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,27 mmol), 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (1,01 g, 3,88 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (51 mg, 0,07 mmol) y carbonato de potasio (1,77 g, 12,82 mmol) se disolvió en dimetoxietano (13 mL) y agua (6,5 mL) luego se desgasificó mediante burbujeo de gas nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. La reacción luego se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con 2M de solución acuosa de hidróxido de litio (20 mL), 2M de solución acuosa de cloruro de hidrógeno (30 mL), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,9 g, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,67 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,89 - 3,72 (m, 1H), 1,13 – 0,96 (m, 4H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,03 mins; MS (ESIPos) m/z = 273,95 $(M+H)^+$.

Intermedio 58A: 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de



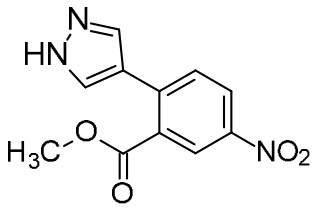
metilo

A una mezcla de ácido 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoico (Int. **57A**, 0,97 g, 3,55 mmol) en metanol (35 mL) se añadió ácido sulfúrico acuoso concentrado (0,02 mL, 0,36 mmol) y la solución resultante se calentó a 90 ºC durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; usando un gradiente de eluyentes 0-30% de EtOAc en heptano] proporcionando el compuesto del título (0,85 g, 83%) en como un aceite amarillo que se solidificó al reposar.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 1,23 – 1,04 (m, 4H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,18 mins; MS (ESIPos) m/z = 287,95 $(M+H)^+$.

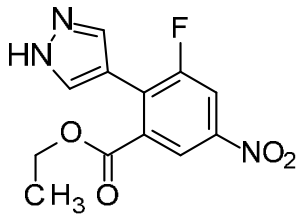
Intermedio 326A: 5-nitro-2-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



A una solución de ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (6,95 mL, 27,8 mmol) se añadió 5-nitro-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo (1,05 g, 2,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (50 mL) y se agitó durante 20 minutos. Después de ese tiempo, se añadió 2M acuoso de una solución de K_2CO_3 (20 mL, 40 mmol) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se

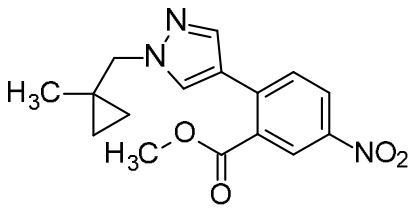
concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-100% de EtOAc en DCM]. Las fracciones que contenía el producto se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (383 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo.
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,23 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,16 – 7,69 (m, 3H), 3,84 (s, 3H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,01 mins; MS (ESIPos): m/z = 248 $(M+H)^+$.

Intermedio 327A: 3-fluoro-5-nitro-2-(1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo



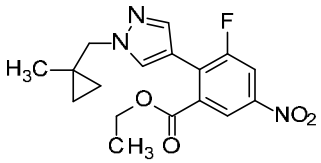
A una solución de 3-fluoro-5-nitro-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo (520 mg, 1,27 mmol) en etanol (10 mL) se añadió 2M acuoso de HCl (1,0 mL, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 mL) y solución acuosa concentrada de $NaHCO_3$ (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-100% de EtOAc en heptano]. Las fracciones que contenía el producto se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo.
RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 11,14 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,05 mins; MS (ESIPos): m/z=280 $(M+H)^+$.

Intermedio 328A: 2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-5-nitrobenzoato de metilo



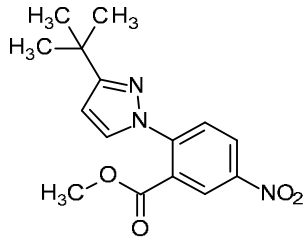
A una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,572 ml, 2,73 mmol) en THF seco (5 mL) se añadió una solución de trifenilfosfina (716 mg, 2,73 mmol) en THF (5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se añadió una solución de 5-nitro-2-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo (90% de pureza, 375 mg, 1,365 mmol) y se añadió por goteo (1-metilciclopropil)metanol (0,20 mL, 2,05 mmol) en THF (5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; usando un gradiente de eluyentes, 0-50% de EtOAc en heptano] seguido de HPLC preparativa (Método B) proporcionando el compuesto del título (275 mg, 61% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido que se solidificó al reposar.
RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,77 – 7,75 (m, 1H), 7,66 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,71 – 0,61 (m, 2H), 0,55 – 0,44 (m, 2H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,21 min; MS (ESIPos): m/z = 316 $[M+H]^+$

De forma análoga al Intermedio **328A**, se preparó el siguiente intermedio usando el pirazol correspondiente y el alcohol de acoplamiento apropiado.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
329A		3-fluoro-2-{1-[(1-metilciclopropil) metil]-1H-pirazol-4-il}-5-	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,31 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J =

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nitrobenzoato de etilo	2,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,68 – 0,61 (m, 2H), 0,52 – 0,44 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,28 min; MS(ESIPos): m/z = 348 $(M+H)^+$.

Intermedio 59A: 2-(3-tect-butil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo

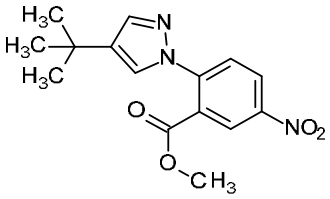
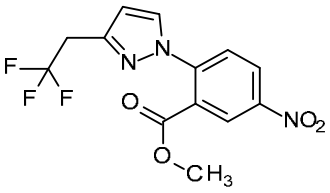
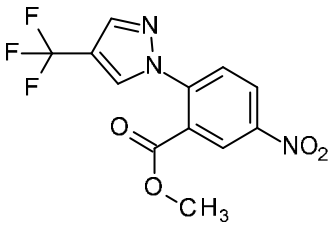


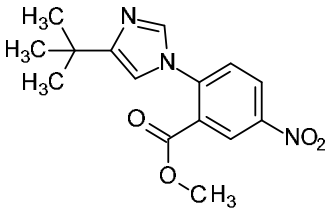
A un tubo de presión se añadió 3-terc-butil-1H-pirazol (500 mg, 4,026 mmol), 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (882 mg, 4,429 mmol), acetonitrilo (20 mL) y K_2CO_3 (1,67 g, 12,08 mmol) a temperatura ambiente. El tubo se selló y la mezcla se calentó a 90 ºC durante 29 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ para proporcionar el compuesto del título (1,219 g, 86% de rendimiento) como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

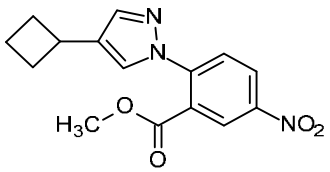
LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,61 min, MS (ESIpos) m/z = 304,05 $(M+H)^+$.

De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **59A**, se prepararon los siguientes intermedios utilizando 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo y la entrada heteroaromática apropiada como materiales de partida.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
60A		2-(4-tect-butil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,57 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,55 min, MS (ESIpos) m/z = 304,05 $(M+H)^+$.
61A		5-nitro-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (q, J = 10,6 Hz, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,20 min, MS (ESIpos) m/z = 330 $(M+H)^+$.
62A		5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 8,59 – 8,55 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,09 – 8,05 (m, 1H), 3,74 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,20 mins, MS (ESIpos): m/z = 316,0 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
63A		2-(4-tect-butil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,25 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 8,83 – 8,85 (m, 2H), 8,51 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H). LCMS (método 1): Rt = 0,70 mins, MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$.

Intermedio 64A: 2-(4-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo

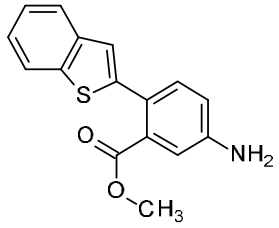


A 4-ciclobutil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol (0,50 g, 1,98 mmol) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (4,95 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió acetonitrilo (10 mL) y carbonato de potasio (1,37 g, 9,90 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [SNAP Cartridge KP-Sil 25 g; eluyendo con un gradiente de eluyentes; 0-100% de EtOAc en heptano] para proporcionar el compuesto del título (401 mg, 62% de rendimiento) como un aceite naranja.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 2H), 2,12 – 1,86 (m, 4H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,42 mins; MS (ESIPos) m/z = 302,0 $(M+H)^+$.

Intermedio 65A: 5-amino-2-(1-benzotiofen-2-il)benzoato de metilo



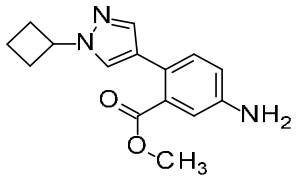
A una solución desgasificada de 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (Int. **36A**, 450 mg, 1,44 mmol) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C (10%, 76 mg, 0,072 mmol) La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (287 mg, 71% de rendimiento).

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,90 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

LCMS (Método analítico D) Rt = 4,27 mins; MS (ESIpos) m/z = 284 $(M+H)^+$.

Alternativamente, el **Intermedio 29A** se sintetizó mediante el procedimiento que se describe a continuación.

Intermedio 29A: 5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



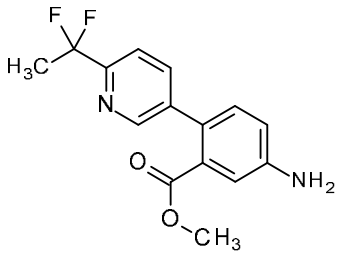
Se disolvió 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de metilo (1,32 g, 4,4 mmol) en metanol (30 mL) y se añadió Paladio al 10% sobre carbono (45 mg). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se lavó con metanol (50 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice; usando un gradiente de eluyentes; 95:5 a 20:80

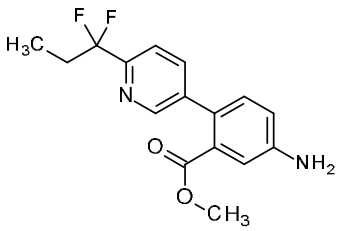
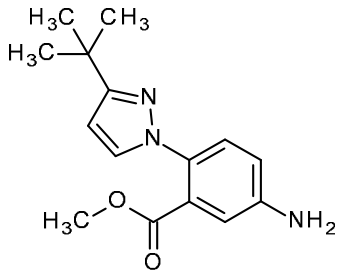
heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (920 mg, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo.

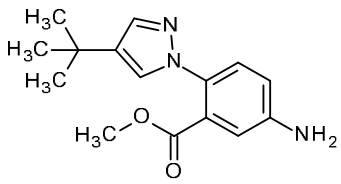
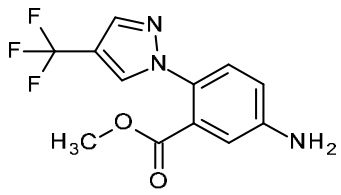
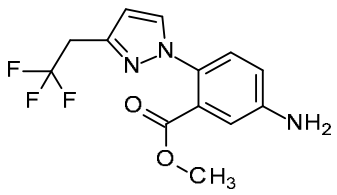
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,73 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 1,83 – 1,71 (m, 2H).

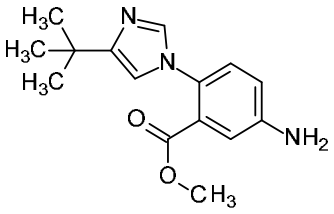
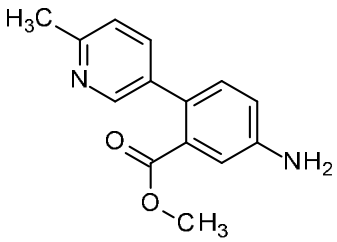
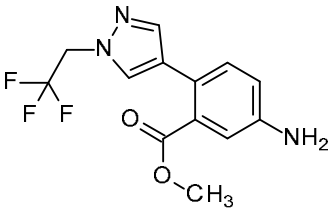
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,00 mins; MS (ESIPos) m/z = 272 $(M+H)^+$.

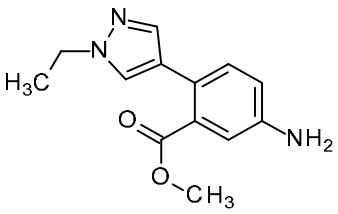
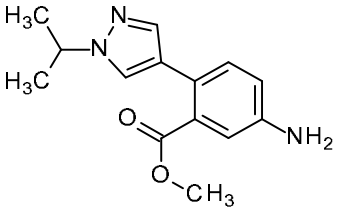
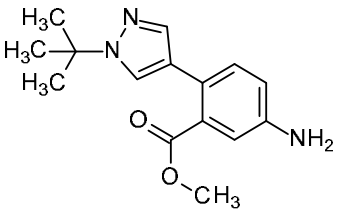
De forma análoga al procedimiento descrito para el Intermedio **65A**, se prepararon los siguientes intermedios usando hidrogenación de Pd/C a partir del nitrobenceno correspondiente como material de partida.

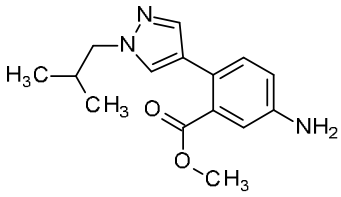
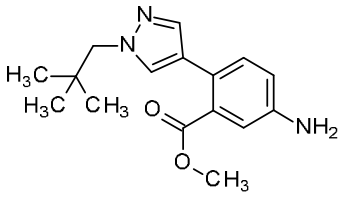
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
66A		5-amino-2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,58 – 8,47 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,06 (t, J = 18,6 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,06 mins; MS (ESIPos) m/z = 293 $(M+H)^+$.

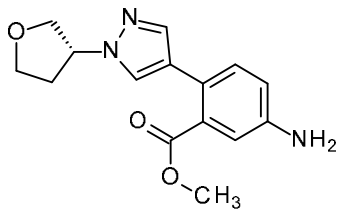
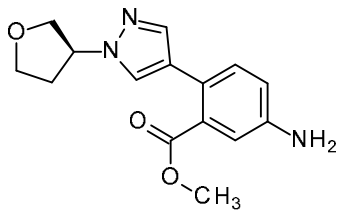
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
67A		5-amino-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,48 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,11 min, MS (ESIpos) m/z = 307,5 $(M+H)^+$.
68A		5-amino-2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,23 (s, 9H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 3,85 min, MS (ESIpos) m/z = 274,1 $(M+H)^+$.

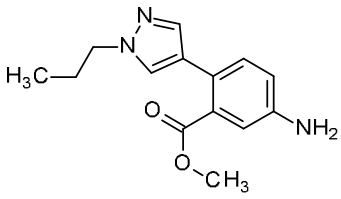
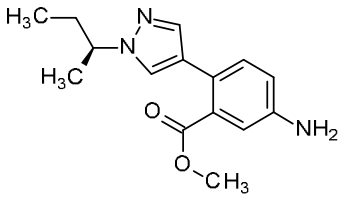
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
69A		5-amino-2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 3,87 min, MS (ESIpos) m/z = 274,0 $(M+H)^+$.
70A		5-amino-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,57 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,08 min, MS (ESIpos): m/z = 285,90 $(M+H)^+$.
71A		5-amino-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (q, J = 10,8 Hz, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,05 min, MS (ESIpos) m/z = 300 $(M+H)^+$.

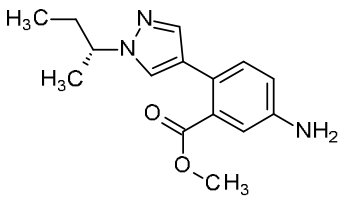
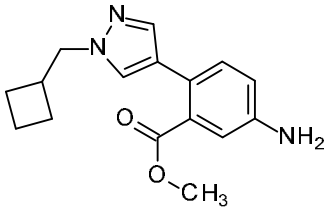
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
72A		5-amino-2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,22 (s, 9H), 3,56 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 6,76 – 6,79 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,47 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 0,56 mins, MS (ESIpos): m/z = 274 $(M+H)^+$.
73A		2-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,72 min, MS (ESIpos) m/z = 243 $(M+H)^+$.
74A		5-amino-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,10 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt=0,93 mins, MS (ESIPos): m/z = 300 $(M+H)^+$.

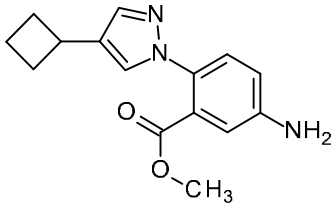
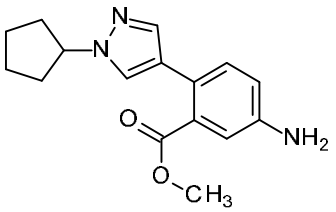
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
75A		5-amino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,91 – 3,60 (m, 5H), 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,82 mins; MS (ESIPos) m/z = 246 $(M+H)^+$.
76A		5-amino-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,50 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 – 3,63 (m, 5H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,89 mins; MS (ESIPos) m/z = 260,05 $(M+H)^+$.
77A		5-amino-2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,73 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,07 mins; MS (ESIPos) m/z = 274,05 $(M+H)^+$.

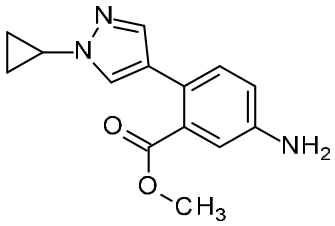
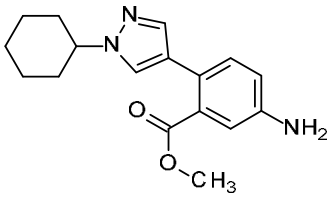
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
78A		5-amino-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,83 – 3,67 (m, 5H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,02 mins; MS (ESIPos) m/z = 274,35 $(M+H)^+$.
79A		5-amino-2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,81 – 3,68 (m, 5H), 0,98 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,16 mins; MS (ESI) m/z = 288,05 $(M+H)^+$.

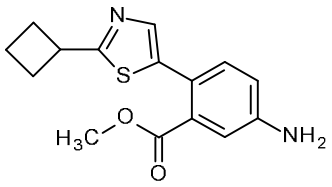
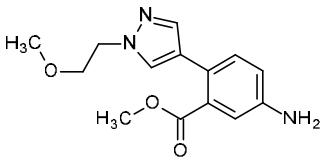
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
80A		5-amino-2-{1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,40 – 2,33 (m, 1H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,93 min, MS (ESIPos): m/z = 288,0 $(M+H)^+$.
81A		5-amino-2-{1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,70 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,06 – 4,92 (m, 1H), 4,04 – 3,76 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 2,42 – 2,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,95 min, MS (ESIpos): m/z = 288,0 $(M+H)^+$.

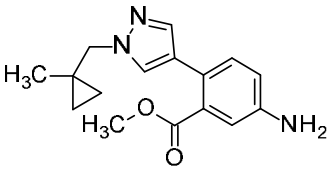
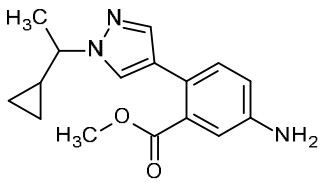
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
82A		5-amino-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,90 – 1,65 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,96 min, MS (ESIpos): m/z = 260,0 $(M+H)^+$.
83A		5-amino-2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,65 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,85 – 1,66 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,05 min, MS (ESIpos): m/z = 274,05 $(M+H)^+$.

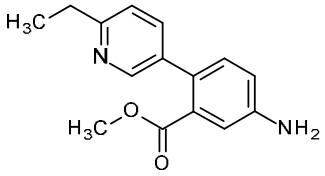
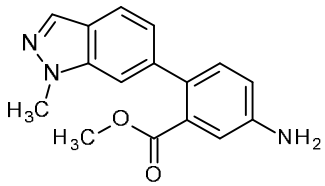
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
84A		5-amino-2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,34 – 4,17 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,99 – 1,75 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,96 min, MS (ESIpos): m/z = 274,05 $(M+H)^+$.
85A		5-amino-2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,60 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,83 – 2,63 (m, 1H), 2,07 – 1,62 (m, 6H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,07 min, MS (ESIpos): m/z = 286,1 $(M+H)^+$.

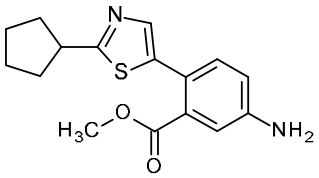
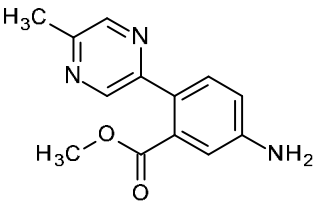
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
86A		5-amino-2-(4-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,49 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,49 – 3,37 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 2,14 – 1,80 (m, 4H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,12 mins; MS (ESIPos): m/z = 272,0 $(M+H)^+$.
87A		5-amino-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,03 min, MS (ESIpos): m/z = 286,0 $(M+H)^+$.

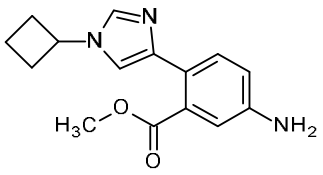
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
88A		5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,71 (s, 1H), 7,32 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 4H), 1,11 – 0,87 (m, 4H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,00 min, MS (ESIpos): m/z = 257,95 $(M+H)^+$.
89A		5-amino-2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,67 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,09 – 1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 3H), 1,51 – 1,31 (m, 2H), 1,31 – 1,16 (m, 1H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,20 min, MS (ESIpos): m/z = 300,05 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
300 A		5-amino-2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,45 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,78 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 2H), 2,43 – 2,34 (m, 2H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,14 min; MS (ESIPos): m/z = 289 $[M+H]^+$
330 A		5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,52 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,86 – 3,73 (m, 7H), 3,34 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,78 mins, MS (ESIPos): m/z = 276 $(M+H)^+$.

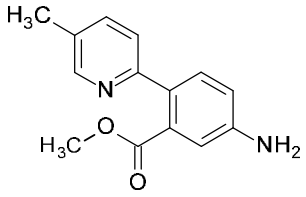
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
331 A		5-amino-2-{1-[(1-metilciclopropil) metil]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,50 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,68 – 0,56 (m, 2H), 0,51 – 0,39 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,02 min; MS (ESIPos): m/z = 286 $[M+H]^+$
332 A		5-amino-2-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo como una mezcla 1:1 de enantiómeros	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36 – 1,20 (m, 1H), 0,76 – 0,53 (m, 2H), 0,48 – 0,30 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,99 min, MS (ESIpos): m/z = 286,05 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
335 A		5-amino-2-(6-etilpiridin-3-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,38 – 8,32 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,79 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,78 min; MS (ESIPos): m/z = 257 $[M+H]^+$
337 A		5-amino-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,03 – 7,99 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,53 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,00 min, MS (ESIPos): m/z = 282,0 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
339 A		5-amino-2-(2-ciclopentil-1,3-tiazol-5-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 4H), 1,76 – 1,65 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,21 mins, MS (ESIPos): m/z=303 $(M+H)^+$.
340 A		2-(5-metilpirazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,43 – 8,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,84 min, MS (ESIpos): m/z = 244,0 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
341 A		5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 2H), 2,43 – 2,32 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,98 min; MS(ESIPos): m/z = 272 $(M+H)^+$.

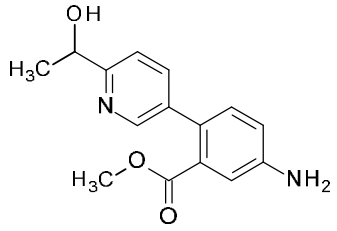
Intermedio 90A: 5-amino-2-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo



Se disolvió 2-(5-metilpiridin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (Int. **56A**, 180 mg, 0,66 mmol) en MeOH (3,5 mL). Se añadió polvo de hierro (185 mg, 3,31 mmol) seguido de solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno (0,2 mL, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 3 horas. Después de ese tiempo, se añadieron otros equivalentes de polvo de hierro (185 mg, 3,31 mmol) y se continuó calentando durante 16 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (cartucho de sílice de 25 g, eluyendo con DCM/MeOH/AcOH/H2O [90:18:3:2 mL v/v] / DCM usando un gradiente de eluyentes) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 8% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

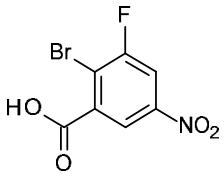
RMN de ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,36 -8,33 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,97 - 6,95 (m, 1H), 6,75 - 6,69 (m,1H), 3,61 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
LCMS (Método Analítico A) Rt = 0,84 min, MS (ESIpos) m/z = 242,95 $(M+H)^+$.

Intermedio 91A: 5-amino-2-[6-(1-hidroxietil)piridin-3-il]benzoato de metilo



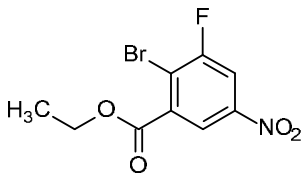
Se disolvió 2-(6-acetilpiridin-3-il)-5-nitrobenzoato de metilo (Int. **41A**, 706 mg, 2,35 mmol) en metanol (5 mL) y se añadió acetato de etilo (50 mL) y paladio al 10% sobre carbono (125 mg) y la solución resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con EtOAc (50 mL) y se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió en metanol (5 mL) y se añadió acetato de etilo (50 mL) y paladio al 10% sobre carbono (125 mg) y la solución resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche durante 2 días más. La mezcla luego se filtró sobre Celite (lavado con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes; 10-100% de EtOAc en heptano) proporcionando el producto deseado (268 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. El producto se aisló como una mezcla de enantiómeros.
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 6,16 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 2,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A): Rt=0,77 mins, MS (ESIPos): m/z=273 $(M+H)^+$.

Intermedio 92A: ácido 2-Bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico



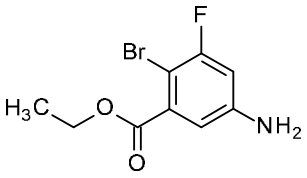
A una solución enfriada de ácido 2-bromo-3-fluoro-benzoico (5,00 g, 22,83 mmol) en ácido sulfúrico (45,5 mL) a 0 ºC se añadió nitrato de potasio en porciones (2,31 g, 22,83 mmol) durante 5 minutos. La solución resultante se convirtió en amarilla y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y el precipitado blanquecino resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 24% de rendimiento) como un sólido blanquecino.
RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,43 (dd, J = 8,2 & 2,1 Hz, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H).

Intermedio 93A: 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo



Una solución de ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico (Int. **92A**, 1,5 g, 5,68 mmol) y ácido sulfúrico (0,3 mL) en EtOH (12,4 mL) se calentó a 100 ºC durante 16 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. La fase orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo de nuevo con más EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 80% de rendimiento) como un sólido naranja.
RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,49 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Intermedio 94A: 5-amino-2-bromo-3-fluorobenzoato de etilo

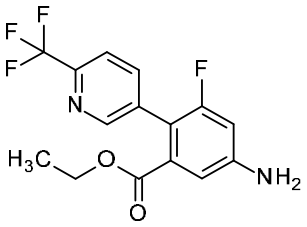


Una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **93A**, 0,80 g, 2,74 mmol) y Paladio al 10% sobre carbono (146 mg) en EtOAc/EtOH (27 mL; 8:2 v:v) se agitaron en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 6:4 de heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (330 mg, 43% de rendimiento) como un aceite naranja.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 6,79 (dd, J = 2,6, 1,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,11 min, MS (ESIpos) m/z = 263,75 $(M+H)^+$.

Intermedio 95A: 5-amino-3-fluoro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo



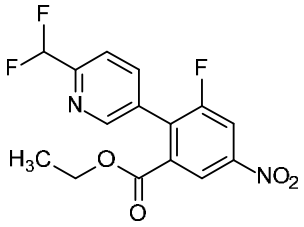
A un tubo de presión se añadió ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (361 mg, 1,89 mmol), 5-amino-2-bromo-3-fluorobenzoato de etilo (Int. **94A**, 330 mg, 1,26 mmol), acetato de paladio (II) (14 mg, 0,06 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (52 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (802 mg, 3,78 mmol) en tetrahidrofurano (6,3 mL). El tubo se desgasificó con nitrógeno, se selló y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El material residual

se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 1:1 de heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (475 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,57 (s, 1H), 7,92 - 7,91 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 12,4, 2,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,19 min, MS (ESIpos) m/z = 328,95 $(M+H)^+$.

Intermedio 96A: 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo

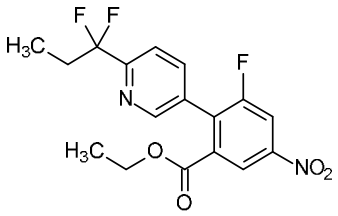


Una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **93A**, 0,58 g, 2,00 mmol), 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Int. **5A**, 0,765 g, 3,00 mmol), carbonato de potasio (0,829 g, 6,00 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (28 mg, 0,040 mmol) en dimetoxietano/agua (10 mL; 2:1 v/v) se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla luego se calentó a 100 ºC durante 16 horas y después de ese tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite, lavado con EtOAc. La capa orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc en heptano) proporcionando el compuesto del título (0,18 g, 26% de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro.

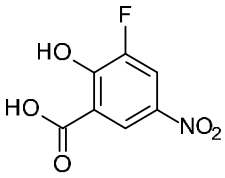
RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,71 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 6,74 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,26 min, MS (ESIpos): m/z = 340,95 $(M+H)^+$.

De forma análoga al Intermedio **96A**, se preparó el siguiente intermedio usando el haluro de arilo correspondiente y los ácidos borónicos apropiados o, respectivamente, los ésteres borónicos de pinacol correspondientes como materiales de partida.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
97A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,69 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 2H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,57 – 2,26 (m, 2H), 1,13 – 1,03 (m, 6H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,32 min, MS (ESIpos): m/z = 368,95 $(M+H)^+$.

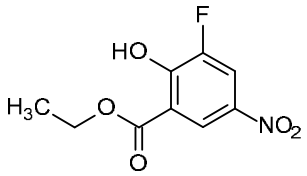
Intermedio 98A: ácido 3-fluoro-2-hidroxi-5-nitrobenzoico



Se disolvió ácido 3-fluoro-2-hidroxibenzoico (24 g, 153 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (240 mL) y se enfrió a 0 ºC. Luego por goteo se añadió ácido nítrico concentrado (11,5 mL, 181 mmol, solución al 69%) durante 30 minutos y la temperatura interna se mantuvo por debajo de los 10 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante otros 60 minutos, la mezcla se vertió en agua con hielo y el producto deseado se precipitó como un sólido blanquecino. Esto se filtró, se lavó con agua (500 mL) y se secó en el horno de vacío proporcionando el producto deseado (26,0 g, 84% de rendimiento) como un sólido de color tostado.
RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,39 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,93 mins, MS (ESINeg): m/z = 200 $(M-H)^-$.

Intermedio 99A: 3-fluoro-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo

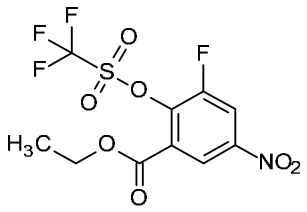


Se disolvió ácido 3-fluoro-2-hidroxi-5-nitrobenzoico (Int. **98A**, 26,0 g, 129 mmol) en etanol (520 mL) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (7,0 mL, 129 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto precipitó como un sólido blanco. Esto se filtró y se lavó con heptano (150 mL) proporcionando el producto deseado (9,0 g, 30% de rendimiento) como agujas blancas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en TBME (300 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (2 x 100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Los sólidos obtenidos se purificaron mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes: 95:5 to 7:3 heptano/TBME) proporcionando un producto adicional (12,0 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanquecino. Las fracciones se combinaron para proporcionar el producto deseado (21,0 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,42 – 8,32 (m, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,25 mins, MS (ESINeg): m/z = 228 $(M-H)^-$.

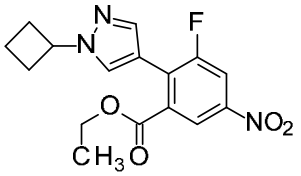
Intermedio 100A: 3-fluoro-5-nitro-2-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de etilo



Se agitó 3-fluoro-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **99A**, 15,0 g, 65,4 mmol) en diclorometano (300 mL) y se enfrió a 0 ºC y se añadió trietilamina (11,0 mL,

78,5 mmol) que proporcionó una solución amarilla brillante. Después se añadió por goteo anhídrido trifluorometanosulfónico (12,2 mL, 72,0 mmol) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de los 10 ºC y tras la adición completa se observó una solución incolora. Se añadió trietilamina adicional (2,7 mL, 19,6 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,2 mL, 13,0 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos proporcionando la conversión completa al producto deseado. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se lavó con 1M acuoso de HCl (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes; 98:2 a 8:2 heptano/TBME) proporcionando el producto deseado (21,6 g, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,88 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,33 mins, el producto no ionizó.

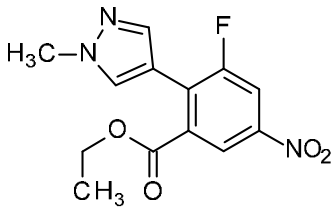
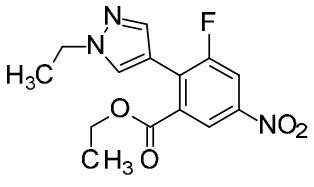
Intermedio 101A: 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo

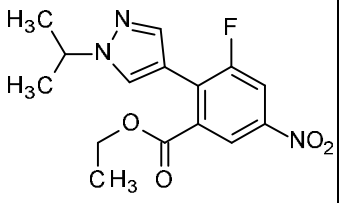
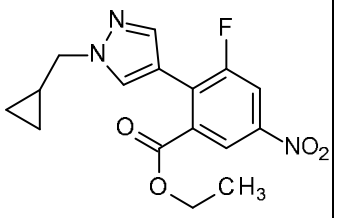
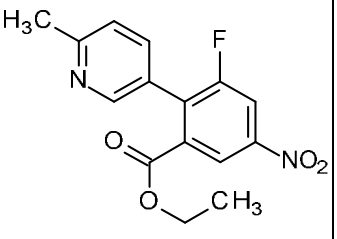


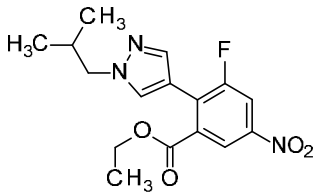
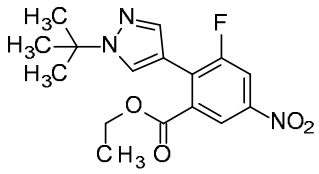
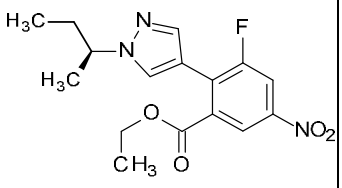
Una mezcla de 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,56 g, 30,45 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (388 mg, 0,55 mmol), K_2CO_3 (7,65 g, 55,37 mmol) y 3-fluoro-5-nitro-2-{[(trifluorometil) sulfonil]oxi}benzoato de etilo (Int. **100A**, 10,00 g, 27,68 mmol) se dividió por igual entre 8 tubos de presión y se disolvió en DME/agua (10:1, 8 x 17,3 mL) y las soluciones resultantes se desgasificaron con nitrógeno durante 5 minutos. Los recipientes de reacción se sellaron y calentaron a 100 ºC durante 1 hora. Las mezclas de reacción luego se enfriaron a temperatura ambiente, se combinaron y se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100%

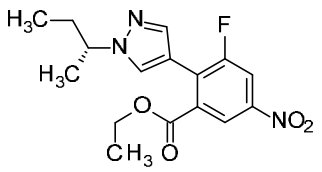
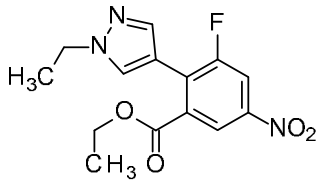
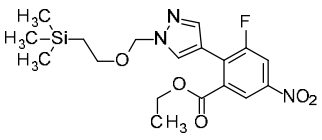
de heptano a 85:15 de heptano/EtOAc) proporcionando el producto deseado (8,65 g, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.
RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,34 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,71 – 2,47 (m, 4H), 2,04 – 1,84 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,30 mins; MS (ESIPos): m/z = 334,0 $(M+H)^+$.

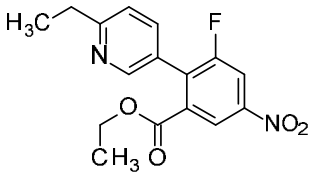
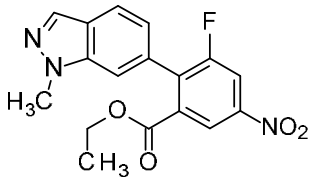
De forma análoga al Intermedio **101A**, se prepararon los siguientes intermedios usando el triflato de arilo correspondiente y los ácidos borónicos apropiados o, respectivamente, los ésteres borónicos de pinacol correspondientes como materiales de partida.

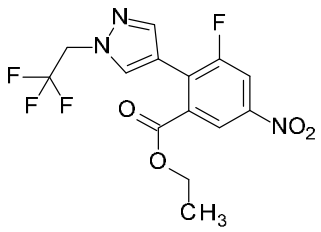
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
102A		3-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,35 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,21 min; MS (ESIPos): m/z= 294,0 $(M+H)^+$.
103A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,33 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 4,42 – 4,18 (m, 4H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,26 min; MS (ESIPos): m/z= 308,0 $(M+H)^+$.
104A		3-fluoro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de etilo	t¹H NMR (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm] 8.33 - 8.10 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,31 mins, MS (ESIPos): m/z = 322,0 $(M+H)^+$.
105A		2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,29 – 8,19 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 – 1,17 (m, 4H), 0,70 – 0,58 (m, 2H), 0,39 – 0,30 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,36 mins, MS (ESIpos): m/z = 334,0 $(M+H)^+$.
106A		3-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,52 – 8,45 (m, 2H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt

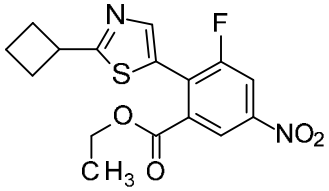
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 1,07 mins, MS (ESIpos): m/z = 305 $(M+H)^+$.
107A		3-fluoro-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0,85 (d, 6H), 1,19 (t, 3H), 2,08 – 2,18 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,29 min; MS (ESIPos) m/z = 336 $(M+H)^+$.
108A		2-(1-tect-butil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 (t, 3H), 1,56(s, 9H), 4,25 (q, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,29 min; MS (ESIPos) m/z = 336 $(M+H)^+$.
109A		2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,33 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 3H), 2,11 – 1,80 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,45 mins, MS (ESIPos): m/z = 336 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
110A		2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,33 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 3H), 2,08 – 1,78 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,43 mins, MS (ESIPos): m/z = 336 $(M+H)^+$.
317A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,33 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 4,42 – 4,18 (m, 4H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,26 min, MS (ESIPos): m/z = 308,0 $(M+H)^+$.
318A		3-fluoro-5-nitro-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,35 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), -0,01 (s,

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,39 mins; m/z (ESIPos) = 410,1 $(M+H)^+$.
319A		2-(6-etilpiridin-3-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,60 – 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,91 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,13 min; MS (ESIPos): m/z = 319 $[M+H]^+$
320A		3-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^1H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,55 (dd, J = 2,2, 1,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,27 min, MS (ESIPos): m/z = 344,0 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
363A		3-fluoro-5-nitro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,16 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 5,26 (q, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,17 min; MS (ESIPos) m/z = 362 $(M+H)^+$.

Intermedio 322A - 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo

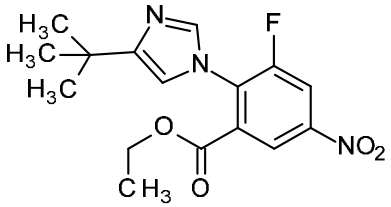


Una solución de 2-ciclobutil-5-(tributilestannil)-1,3-tiazol (540 mg, 80% de pureza, 1,01 mmol) y 3-fluoro-5-nitro-2-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de etilo (364 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 mL) se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Luego, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0,02 mmol) y CuI (19 mg, 0,10 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC durante 8 horas en un tubo sellado. Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite y se lavaron con EtOAc (50 mL). Luego los orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; usando un gradiente de eluyentes, 0-50% de EtOAc en DCM] proporcionando el compuesto deseado (220 mg, 56% de rendimiento) como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,46 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 2,60 – 2,48 (m, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 2H), 2,17 – 1,96 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,32 mins, MS (ESIPos): m/z = 351 $(M+H)^+$.

Intermedio 111A: 2-(4-tect-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo

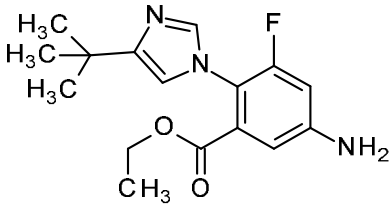


A una solución de 2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de etilo (1,14 g, 2,81 mmol, 57% de pureza) y 4-tert-butil-1H-imidazol (0,553 g, 4,453 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió carbonato de potasio (1,166 g, 8,433 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (30 mL). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes; 0-50% de EtOAc en heptano) lo que proporcionó el compuesto del título (1,01 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo. El análisis mostró que estaba presente un 15% en moles del subproducto no deseado (3-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-6-nitrobenzoato de etilo).

RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,58 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,06 mins; MS (ESIPos) m/z = 336,1 $(M+H)^+$.

Intermedio 112A: 5-amino-2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluorobenzoato de etilo



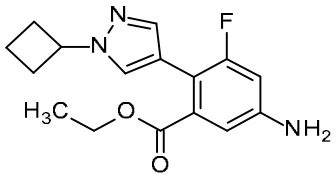
A una solución desgasificada de 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **111A**, 1,01 g, 2,56 mmol, 85% de pureza) en EtOH (25 mL) se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg, 0,094 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante

18 horas. El catalizador luego se eliminó por filtración (Celite) y se lavó con EtOH (50 mL). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea de sílice (usando un gradiente de eluyentes; 0-100% de EtOAc en heptano) lo que proporcionó el compuesto del título (0,85 g) como un aceite amarillo. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método B) proporcionando el compuesto del título (647 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,48 – 7,39 (m, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 12,3, 2,5 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,0 mins; MS (ESIPos) m/z = 306,0 $(M+H)^+$.

Intermedio 113A: 5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo

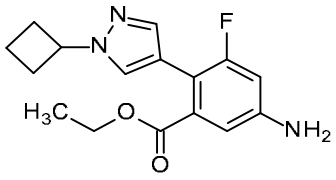


Una mezcla de 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (440 mg, 1,77 mmol), 5-amino-2-bromo-3-fluorobenzoato de etilo (310 mg, 1,18 mmol), acetato de paladio(II) (13 mg, 0,06 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (48 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio (752 mg, 3,55 mmol) en tetrahidrofurano/agua (7:1 v/v/; 5.9 mL) en un tubo de presión se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después de ese tiempo, el tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 6:4 de heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (470 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,70 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 4H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,11 min, MS (ESIPos): m/z = 304,05 $(M+H)^+$.

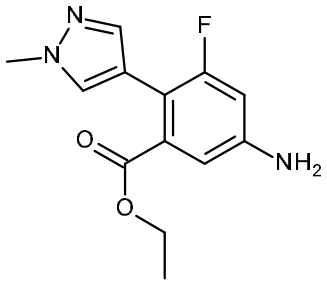
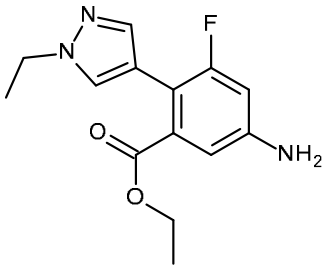
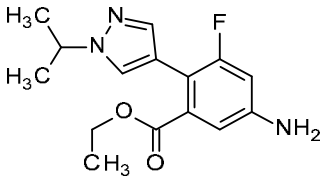
Alternativamente, el **Intermedio 113A** se sintetizó mediante el procedimiento que se describe a continuación.

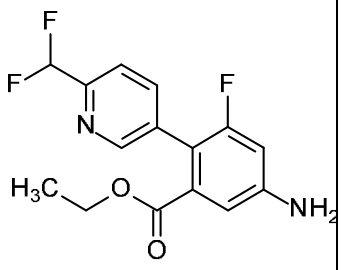
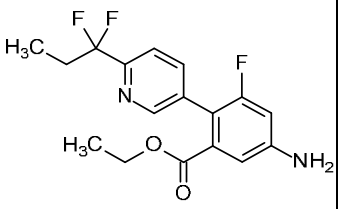
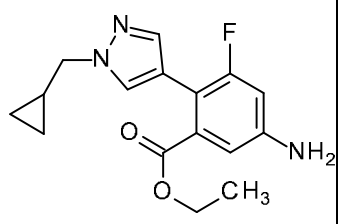
Intermedio 113A: 5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo

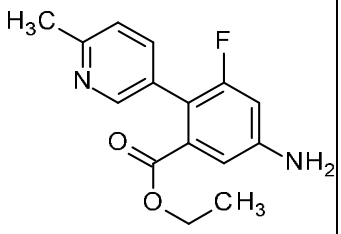
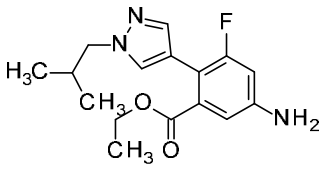
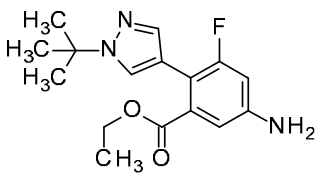


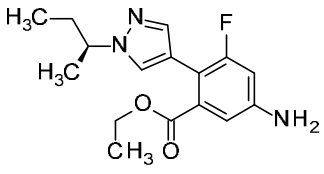
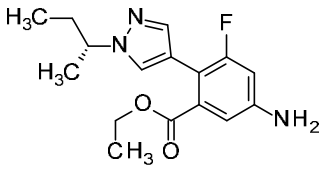
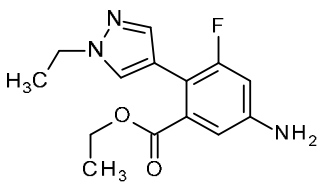
Una mezcla de 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **101A**, 8,65 g, 25,95 mmol) y Paladio al 10% sobre carbono (1,38 g) en EtOAc/EtOH (230 mL; 8:2 v:v) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite® (lavada con acetato de etilo) y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo pálido residual se dejó cristalizar y el material sólido se trituró con éter dietílico y se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (5,85 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanquecino. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; heptano al 100% a 6:4 heptano/EtOAc) y el sólido cristalino amarillo pálido obtenido se trituró con éter dietílico para eliminar la coloración para proporcionar más del compuesto del título (1,35 g, 17% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

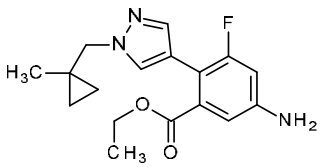
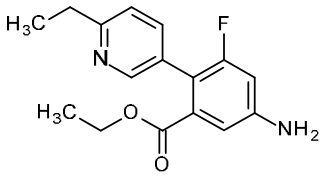
De forma análoga al Intermedio **112A**, se prepararon los siguientes intermedios mediante reducción del grupo nitro para proporcional la anilina correspondiente:

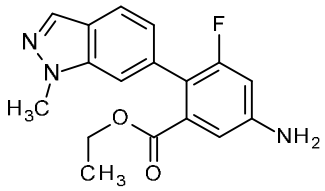
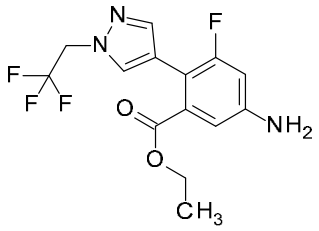
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
114A		5-amino-3-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,53 – 7,39 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,06 min; MS (ESIPos): m/z= 264,0 $(M+H)^+$.
115A		5-amino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,49 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 1,53 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,10 min; MS (ESIPos): m/z= 278,0 $(M+H)^+$.
116A		5-amino-3-fluoro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,59 – 4,41 (m, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,17 mins; MS (ESIPos) m/z = 291,95 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
117A		5-amino-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,47 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 – 6,75 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,23 mins; MS (ESIPos) m/z = 310,95 $(M+H)^+$.
118A		5-amino-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,46 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 12,4, 2,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 – 2,24 (m, 2H), 1,01 – 0,86 (m, 6H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,21 min, MS (ESIpos): m/z = 339,05 $(M+H)^+$.
119A		5-amino-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,67 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 1H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,58 – 0,48 (m, 2H), 0,40 – 0,34 (m, 2H).

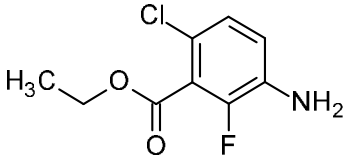
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,24 min, MS (ESIpos): m/z = 304,0 $(M+H)^+$.
120A		5-amino-3-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,24 – 8,10 (m, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 12,4, 2,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,89 mins, MS (ESIpos): m/z = 275 $(M+H)^+$.
121A		5-amino-3-fluoro-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0,83 (d, 6H), 1,10 (t, 3H), 2,03 – 2,14 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 5,68 (s, br, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,02 min; MS (ESIPos) m/z = 306 $(M+H)^+$.
122A		5-amino-2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,06 (t, 3H), 1,51(s, 9H), 4,08 (q, 2H), 5,66 (s, br, 2H), 6,52 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,67 (s, 1H).

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (método 1): Rt = 1,01 min; MS (ESIPos) m/z = 306 $(M+H)^+$.
123A		5-amino-2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,52 – 7,46 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,15 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,03 – 1,74 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,31 min, MS (ESIpos): m/z = 306,05 $(M+H)^+$.
124A		5-amino-2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,46 – 7,35 (m, 2H), 6,72 – 6,62 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,93 – 1,64 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,30 min, MS (ESIpos): m/z = 306,05 $(M+H)^+$.
333A		5-amino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,49 (m, 2H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H),

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		de etilo	4,29 – 4,15 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 1,53 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,10 min, MS (ESIPos): m/z = 278,0 $(M+H)^+$.
334A		5-amino-3-fluoro-2-{1-[(1-metilciclopropil) metil]-1H-pirazol-4-il}benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,64 – 0,57 (m, 2H), 0,46 – 0,39 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 2,96 min; MS (ESIPos): m/z = 318,2 $[M+H]^+$
336A		5-amino-2-(6-etilpiridin-3-il)-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,86 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,85 min; MS (ESIPos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
338A		5-amino-3-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,76 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,12 min, MS (ESIpos): m/z = 314,2 $(M+H)^+$.
364A		5-amino-3-fluoro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,07 (t, 3H), 4,09 (q, 2H), 5,14 (q, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,77 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 0,92 min; MS (ESIPos) m/z = 332 $(M+H)^+$.

Intermedio 125A: 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de etilo



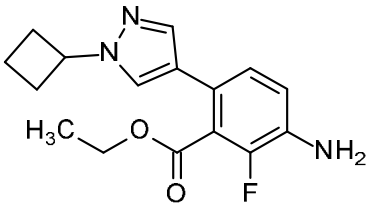
A una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (1,00 g, 6,87 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a -78 ºC se añadió n-BuLi (2,94 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 7,35 mmol) y la solución resultante se agitó a esa temperatura durante 20 minutos. Después de ese tiempo, se añadió por goteo una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (1,55 g, 7,21 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) mediante una cánula. Después de 1 hora a -78 ºC, se añadió más n-BuLi (3,02

mL de una solución 2,5 M en hexanos, 7,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. Luego la mezcla se enfrió a -78 ºC y se añadió más n-BuLi (3,02 mL de una solución 2,5M en hexanos, 7,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Luego se añadió cloroformiato de etilo (0,90 mL, 8,28 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2M. La capa orgánica se eliminó, la capa acuosa se basificó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se aisló, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Los orgánicos combinados se purificaron mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes: 100 de heptano a 8:2 heptano/EtOAc) proporcionando el producto del título (1,30 g, 68% de rendimiento) como un aceite marrón.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,06 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 217,85 $(M+H)^+$

Intermedio 126A: 3-amino-6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobenzoato de etilo



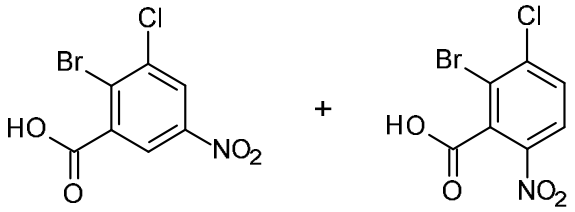
Una mezcla de 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (934 mg, 3,76 mmol), 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de etilo (Int. **125A**, 700 mg, 2,51 mmol), acetato de paladio(II) (28 mg, 0,13 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (103 mg, 0,25 mmol) y fosfato de potasio (1,60 g, 3,55 mmol) en tetrahidrofurano/agua (7:1 v/v; 12.5 mL) en un tubo de presión se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de

reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 6:4 de heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (733 mg, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo oscuro.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,65 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 9,3, 8,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,36 – 2,19 (m, 4H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 304,55 $(M+H)^+$

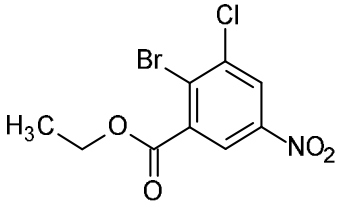
Intermedio 127A: ácido 2-Bromo-3-cloro-5-nitrobenzoico



A una solución enfriada de ácido 2-bromo-3-clorobenzoico (4,00 g, 17,0 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (34 mL) a 0 ºC se añadió nitrato de potasio en porciones (1,72 g, 17,0 mmol) durante 5 minutos con la solución resultante que se volvió amarilla y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanquecino. La mezcla de reacción luego se vertió sobre hielo y el precipitado blanquecino resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en el horno de vacío durante 5 horas para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 1:1 con ácido 2-bromo-3-cloro-6-nitrobenzoico (4,71 g) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

Intermedio 128A: 2-bromo-3-cloro-5-nitrobenzoato de etilo

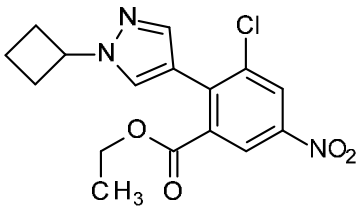


Una mezcla 1:1 de ácido 2-bromo-3-cloro-5-nitrobenzoico y ácido 2-bromo-3-cloro-6-nitrobenzoico (Int. **127A**, 4,7 g) y ácido sulfúrico (0,46 mL) en EtOH (19 mL) se calentó a 100 ºC durante 16 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se diluyó con EtOAc y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M para basificar. La capa orgánica se aisló y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes, 0-20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método analítico A) Rt = 1,27 min, el producto no ionizó.

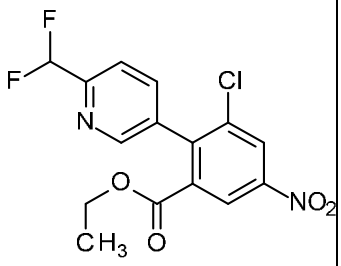
Intermedio 129A: 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de etilo

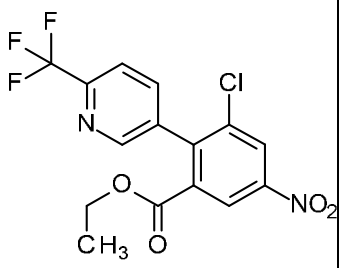
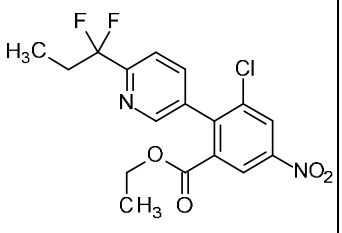


En un tubo sellado, 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,02 mmol) y 2-bromo-3-cloro-5-nitrobenzoato de etilo (Int, **128A**, 478 mg, 1,55 mmol) en DME (8 mL) y agua (1,5 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (22 mg, 0,03 mmol) y carbonato de potasio (643 mg, 4,65 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC

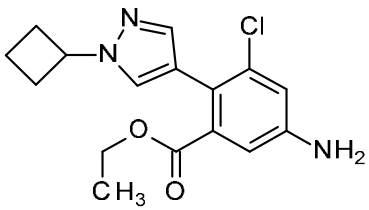
durante 2,5 horas. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-25% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (385 mg, 52% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido viscoso.
RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,69 – 2,48 (m, 4H), 2,06 – 1,81 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,29 min, MS (ESIpos): m/z = 350,0 $(M+H)^+$.

De forma análoga al Intermedio **129A**, se prepararon los siguientes intermedios usando el haluro de arilo correspondiente y los ácidos borónicos apropiados o, respectivamente, los ésteres borónicos de pinacol correspondientes como materiales de partida:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
130A		3-cloro-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,35 min, MS (ESIpos): m/z = 356,9/ 358,7 $(M+H)^+$.

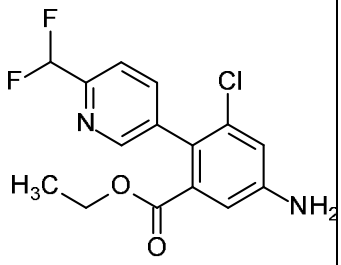
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
131A		3-cloro-5-nitro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,60 – 8,58 (m, 1H), 8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,30 min, MS (ESIpos): m/z = 375,0 $(M+H)^+$.
132A		3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método analítico A) Rt = 1,43 min, MS (ESIPos): m/z = 385,0/ 386,7 $(M+H)^+$.

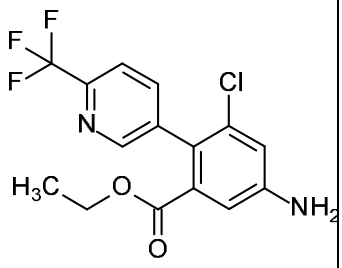
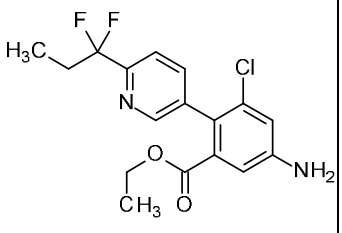
Intermedio 133A: 5-amino-3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo



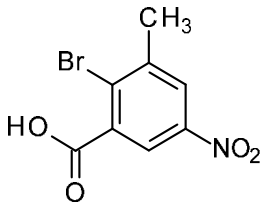
Se disolvió 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **129A**, 380 mg, 1,09 mmol) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente. Se añadió 10 % en mol de Pd/C (23 mg) y la mezcla de reacción luego se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite (lavada con EtOAc) y el filtrado luego se concentró a presión reducida y esto se disolvió en etanol (10 mL). Se añadió 10% en mol de Pd/C (23 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas adicionales, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite (lavada con EtOAc) y se concentró a presión reducida para producir el material crudo que se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes, 0-35% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.
RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,46 – 2,26 (m, 4H), 1,88 – 1,66 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 320,0 $(M+H)^+$

De forma análoga al Intermedio **133A**, se prepararon los siguientes intermedios a partir de la reducción del grupo nitro para proporcionar la anilina correspondiente:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
134A		5-amino-3-cloro-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt =

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			1,24 min, MS (ESIPos): m/z = 327,0/329,0 $(M+H)^+$.
135A		5-amino-3-cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,55 (s, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 7,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,21 min, MS (ESIPos): m/z = 344,9 $(M+H)^+$.
136A		5-amino-3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,33 min, MS (ESIPos): m/z = 355,0/356,8 $(M+H)^+$.

Intermedio 137A: ácido 2-bromo-3-metil-5-nitrobenzoico

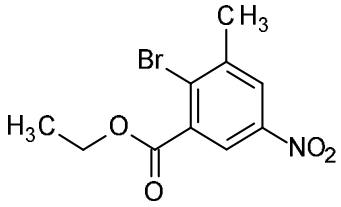


A una solución enfriada de ácido 2-bromo-3-metil-benzoico (5,00 g, 23,25 mmol) en ácido sulfúrico (46,3 mL) a 0 ºC se añadió nitrato de potasio en porciones

(2,35 g, 23,25 mmol) durante 5 minutos con la solución resultante que se volvió amarilla y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se vertió en hielo y el precipitado resultante blanquecino se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (5,95 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanquecino. El ácido 2-bromo-3-metil-5-nitrobenzoico contenía 10% en mol de subproducto de ácido 2-bromo-3-metil-6-nitrobenzoico.

RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

Intermedio 138A: 2-bromo-3-metil-5-nitrobenzoato de etilo

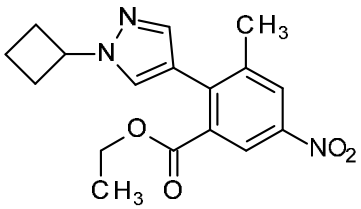


Una solución de ácido 2-bromo-3-metil-5-nitrobenzoico (Int. **137A**, 5,95 g, 20,59 mmol, que contenía 10 mol% de ácido 2-bromo-3-metil-6-nitrobenzoico) y ácido sulfúrico (1,1 mL) en EtOH (45 mL) se calentó a 100 ºC durante 8 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. La fase orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo de nuevo con más EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título (4,75 g, 80% de rendimiento) como un aceite naranja pálido que se cristalizó al reposar.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,35 – 8,26 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,25 min, MS (ESIpos): no se observó el ion de masa deseado.

Intermedio 139A: 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-5-nitrobenzoato de etilo

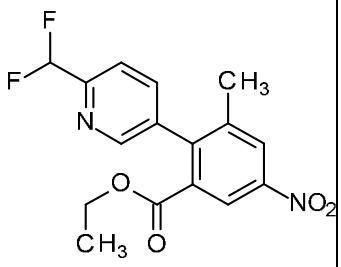
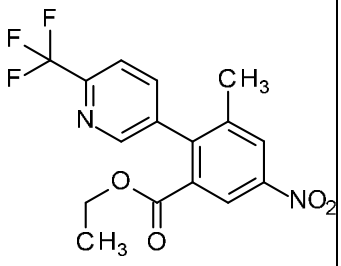
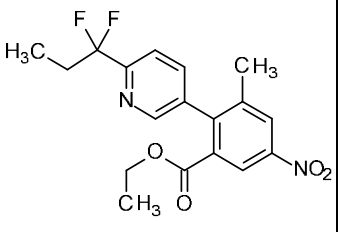


Una mezcla de 2-bromo-3-metilo-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **138A**, 0,576 g, 2,00 mmol), 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,744 g, 3,00 mmol), carbonato de potasio (0,829 g, 6,00 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (28 mg, 0,04 mmol) en dimetoxietano/agua (10 mL; 2:1 v/v) se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y luego se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite (lavada con EtOAc). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo purificado mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 8:2 de heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (0,56 g, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

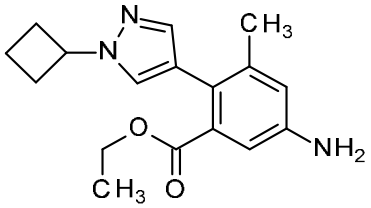
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,35 min, MS (ESIPos): m/z = 330,05 $(M+H)^+$.

De forma análoga al Intermedio **139A**, se prepararon los siguientes intermedios usando el haluro de arilo correspondiente y los ácidos borónicos apropiados o, respectivamente, los ésteres borónicos de pinacol correspondientes como materiales de partida:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
140A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-metil-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 – 8,45 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,28 min, MS (ESIPos): m/z = 337,0 $(M+H)^+$.
141A		3-metil-5-nitro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,28 min, MS (ESIPos): m/z = 354,95 $(M+H)^+$.
142A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-metil-5-nitrobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,37 – 8,29 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 2,56 – 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,14 – 1,02 (m, 6H).

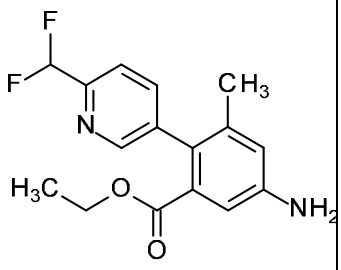
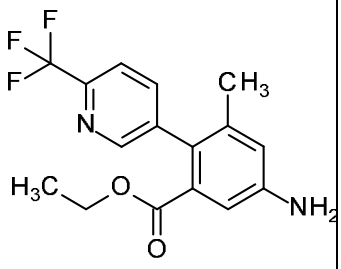
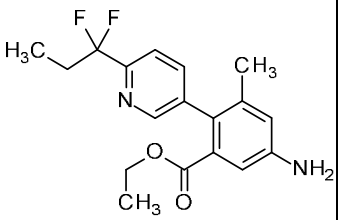
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 min, MS (ESIPos): m/z = 365,35 $(M+H)^+$.

Intermedio 143A: 5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzoato de etilo



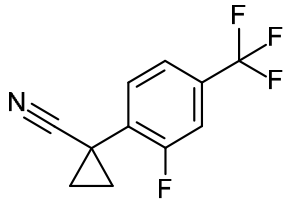
Una mezcla de 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-5-nitrobenzoato de etilo (Int. **139A**, 0,56 g, 1,68 mmol) y Paladio al 10% sobre carbono (90 mg) en EtOAc/EtOH (10,7 mL; 8:2 v/v) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 1:1 de heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (470 mg, 92% de rendimiento) como un sólido blanquecino.
RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,65 – 6,55 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,16 mins; MS (ESI) m/z = 300,05 $(M+H)^+$.

De forma análoga al Intermedio **143A**, se prepararon los siguientes intermedios a partir de la reducción del grupo nitro para proporcionar la anilina correspondiente:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
144A		5-amino-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,37 (s, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 2H), 7,25 – 6,75 (m, 2H), 6,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,20 mins; MS (ESI) m/z = 306,95 $(M+H)^+$.
145A		5-amino-3-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,48 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,16 min, MS (ESIPos) m/z = 324,65 $(M+H)^+$.
146A		5-amino-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,36 (s, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,46 – 2,25 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,19 mins; MS (ESIPos) m/z

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 335,10 $(M+H)^+$.

Intermedio 147A: 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

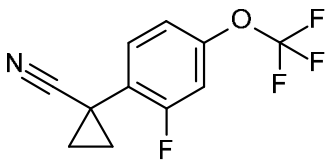


Se disolvió hidróxido de potasio (22,1 g, 0,39 mol) en agua (32 mL) y se añadió lentamente a una mezcla de bromuro de tetra-n-butilamonio (317 mg, 0,98 mmol), [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetonitrilo (10,0 g, 49,2 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (21,2 g, 148 mmol) durante 30 minutos. Se observó una exotermia en la adición y la temperatura interna se mantuvo por debajo de los 80 ºC usando un baño de hielo. Se formó una solución rojo oscuro y un precipitado blanco en la adición completa y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y luego la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y EtOAc (300 mL) y la capa orgánica se decantó, luego se lavó con salmuera (2 x 75 mL), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes; 98:2 a 85:15 heptano/EtOAc) proporcionando el compuesto del título (11,1 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.

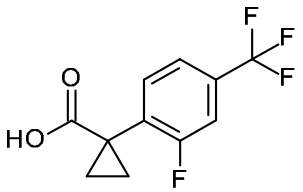
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,58 – 1,51 (m, 2H).

LCMS (Método Analítico A): Rt = 0,62 mins, MS (ESIPos) m/z = 210 $(M+H)^+$.

De forma análoga al Intermedio **147A**, se preparó el siguiente intermedio usando 1-bromo-2-cloroetano y el correspondiente material de partida de fenilacetonitrilo sustituido:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
148A		1-[2-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropanocarbonitrilo	RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,55 – 1,40 (m, 2H).

Intermedio 149A: ácido 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarboxílico



Se disolvió 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Int. **147A**, 11,1 g, 48 mmol) en HCl concentrado (50 mL) y se calentó a 90 ºC durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL). Luego los orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cristalizó en heptano proporcionando el producto del título (8,4 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,61 (s, 1H), 7,72 – 7,40 (m, 3H), 1,64 – 1,46 (m, 2H), 1,31 – 1,15 (m, 2H).

LCMS (Método analítico A) Rt = 1,13 mins; MS (ESIPos) m/z = 289 $(M + MeCN)^+$.

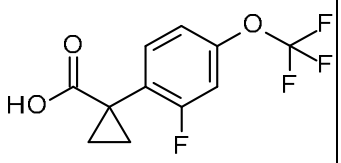
Alternativamente, el Intermedio 149A se obtuvo mediante uno de los siguientes métodos:

a) Se suspendió 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Int. **147A**, 28,6 g, 125 mmol) en agua (450 mL) y se añadió 29,9 g (1,25 mol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó vigorosamente a 120 ºC durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con

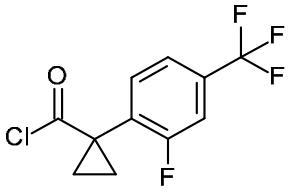
salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el producto puro del título (30,1 g, 97% de rendimiento).

b) Se disolvió 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Int. **147A**, 1,17 g, 5,0 mmol) en etanol (22 mL) e hidrato de hidróxido de litio (3,15 g, 75,0 mmol) y se añadió solución de peróxido de hidrógeno (21,9 ml, 35% en agua). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 6 horas. Bajo enfriamiento, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con hidrogenosulfato de sodio acuoso, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el producto del título.

De forma análoga al intermedio **149A**, se preparó el siguiente intermedio usando los materiales de partida de fenilciclopropano-1-carbonitrilo sustituido correspondiente:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
150A		ácido 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,51 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 1,25 – 1,13 (m, 2H).

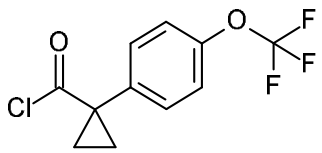
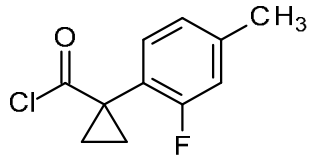
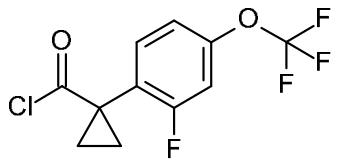
Intermedio 151A: cloruro de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarbonilo



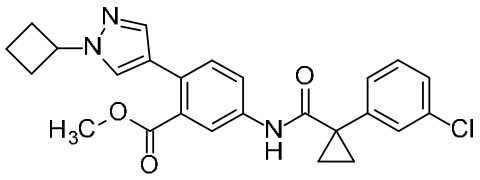
Se agitó ácido 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarboxílico (Int. **149A**, 8,4 g, 33,8 mmol) en cloruro de tionilo (20 mL) y se añadió DMF (4 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 90

ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con heptano (5 mL) y se concentró dos veces para eliminar el exceso de cloruro de tionilo proporcionando el producto deseado (8,40 g, 93% de rendimiento) como un aceite naranja.
Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] 7,51 – 7,30 (m, 3H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 2H).

De forma análoga al Intermedio **151A**, se prepararon los siguientes intermedios usando cloruro de tionilo y el ácido carboxílico correspondiente como materiales de partida:

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
152A		cloruro de 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropanocarbonilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H).
153A		cloruro de 1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropanocarbonilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 1,31 – 1,43 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,97 – 7,22 (m, 1H).
154A		cloruro de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropanocarbonilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,41 – 7,19 (m, 1H), 7,07 – 6,89 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,54 – 1,39 (m, 2H).

Intermedio 155A: 5-({[1-(3-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)benzoato de metilo

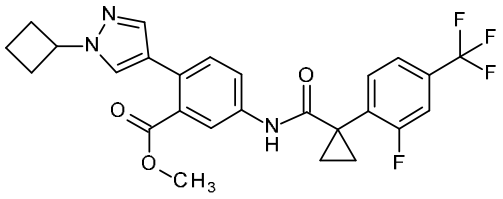


5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo (Intermedio **29A**, 300 mg, 1,11 mmol) y ácido 1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxílico (260 mg, 1,33 mmol) se disolvieron en DMF (9 mL) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,39 mL, 2,21 mmol) y HATU (505 mg, 1,33 mmol) proporcionando una solución color marrón claro. Esto se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2M acuoso (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ para proporcionar el compuesto del título (372 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,15 – 1,18 (m, 2H), 1,46 – 1,49 (m, 2H), 1,75 – 1,81 (m, 2H), 2,34 – 2,42 (m, 2H), 2,43 – 2 48 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,34 – 7,43 (m, 5H), 7,49 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

LCMS (método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIPos) m/z = 450 $(M+H)^+$.

Intermedio 156A: 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo



5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo (Intermedio **29A**, 300 mg, 1,11 mmol) y ácido 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarboxílico (Int. **149A**, 330 mg, 1,33 mmol) se disolvieron en DMF (8,5 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,39 mL, 2,21 mmol) y se añadió HATU (505 mg, 1,33

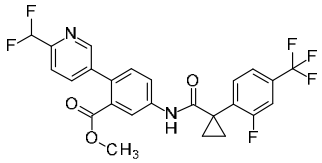
mmol) proporcionando una solución color marrón claro. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc (15 mL) y agua (10 mL) y la capa acuosa separada se volvió a extraer con EtOAc (3x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2M acuoso (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 66% de rendimiento) como un sólido.

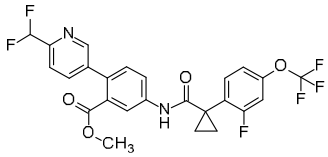
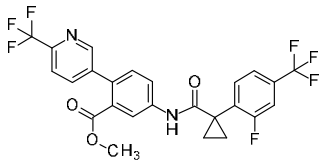
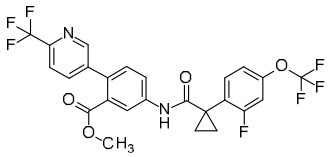
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,21 – 1,24 (m, 2H), 1,61 – 1,64 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,32 – 2,50 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 9,14 (s, 1H).

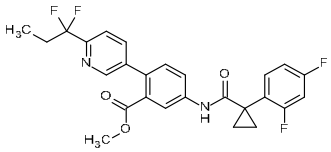
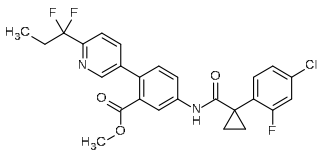
LCMS (método 1): Rt = 1,39 min; MS (ESIPos) m/z = 502 $(M+H)^+$.

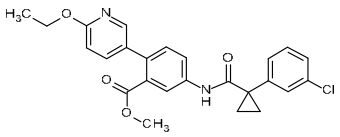
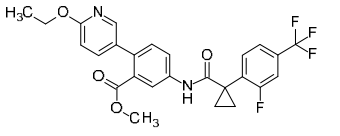
Alternativamente, se obtuvo el Intermedio 156A en analogía con el Intermedio 193A mediante reacción del intermedio 29A con el cloruro de ácido carboxílico 151A.

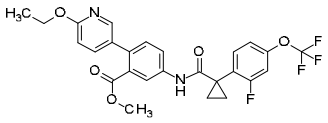
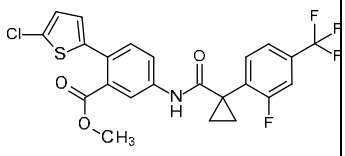
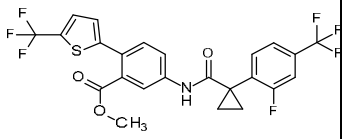
De forma análoga al Intermedio **156A**, se prepararon los siguientes intermedios mediante acoplamiento de HATU usando la amina y el ácido carboxílico correspondientes como materiales de partida:

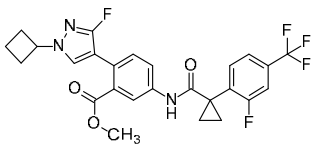
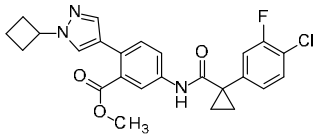
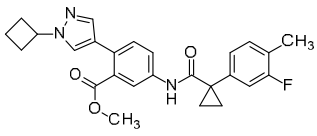
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
157A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,25 – 1,28 (m, 2H), 1,65 – 1,67 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 7,01 (t, J = 55 Hz, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 3H), 7,87 - 7,92 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,34 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,39

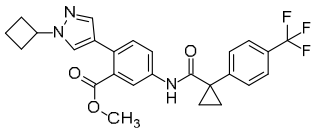
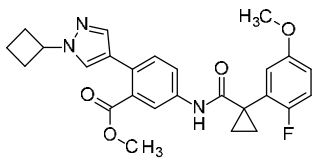
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			min; MS (ESIPos) m/z = 509 $(M+H)^+$.
158A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,21 – 1,24 (m, 2H), 1,62 – 1,64 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 7,01 (t, J = 55 Hz, 1H), 7,26 (d, br, 1H), 7,39 – 7,42 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,87 – 7,92 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,31 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,41 min; MS (ESIPos) m/z = 525 $(M+H)^+$.
159A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,25 – 1,28 (m, 2H), 1,65 – 1,68 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,36 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,47 min; MS (ESIPos) m/z = 527 $(M+H)^+$.
160A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,21 – 1,24 (m, 2H), 1,62 – 1,65 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,24 – 7,27 (m, 1H), 7,40 (dd, br, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,91 – 7,95 (m,

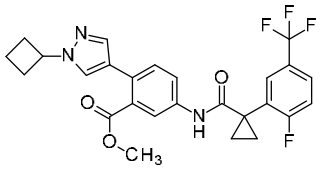
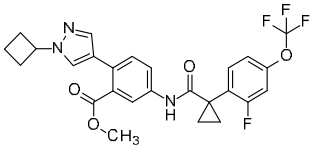
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de metilo	2H), 7,98 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,33 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,48 min; MS (ESIPos) m/z = 543 $(M+H)^+$.
161A		5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,37 mins; MS (ESIPos) m/z = 487,05 $(M+H)^+$.
162A		5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,27 – 1,20 (m, 2H), 1,02

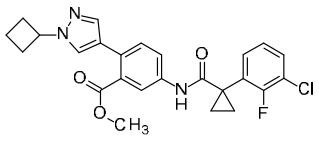
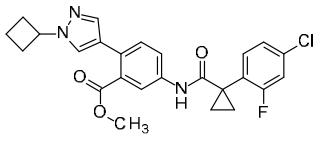
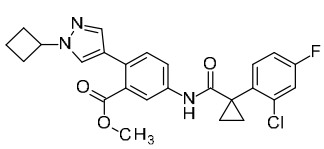
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			(t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,42 mins; MS (ESIPos) m/z = 503,0 $(M+H)^+$.
163A		5-({[1-(3-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(6-etoxipiridin-3-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 – 1,20 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,47 – 1,50 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,33 – 7,40 (m, 4H), 7,43 – 7,44 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). LCMS (método 4): Rt = 1,42 min; MS (ESIPos) m/z = 451 $(M+H)^+$.
164A		2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 – 1,26 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,63 – 1,66 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,60 – 7,62 (m, 1H), 7,67 – 7,73 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H). LCMS (método 4): Rt = 1,44 min; MS (ESIPos) m/z = 503 $(M+H)^+$.

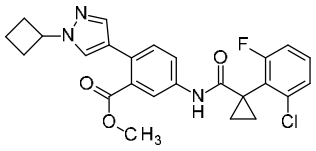
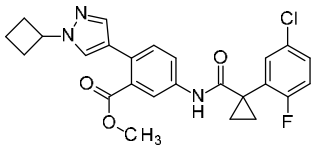
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
165A		2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,22 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,23 – 7,27 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (dd, br, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,49 min; MS (ESIPos) m/z = 519 $(M+H)^+$.
166A		2-(5-cloro-2-tienil)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	LCMS (método 3): Rt = 1,59 min; MS (ESIPos) m/z = 498 $(M+H)^+$
167A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[5-(trifluorometil)-2-tienil]benzoato de metilo	LCMS (método 3): Rt = 1,40 min; MS (ESIPos) m/z = 495 $(M+H)^+$

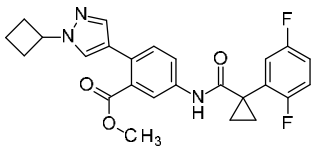
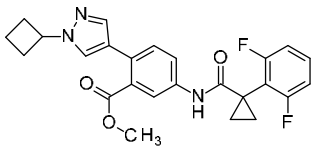
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
168A		2-(1-ciclobutil-3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,22 – 1,24 (m, 2H), 1,63 – 1,65 (m, 2H), 1,74 – 1,79 (m, 2H), 2,32 – 2,40 (m, 2H), 2,41 – 2,47 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,71 (quint, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,59 – 7,61 (m, 1H), 7,66 – 7,71 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,93 – 7,94 (m, 2H), 9,20 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,46 min; MS (ESIPos) m/z = 520 $(M+H)^+$.
169A		5-({[1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,16 – 1,19 (m, 2H), 1,48 – 1,50 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,32 – 2,49 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,25 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
170A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(3-fluoro-4-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,10 – 1,13 (m, 2H), 1,43 – 1,46 (m, 2H), 1,72 – 1,82 (m, 2H), 2,22 (s, 3H),

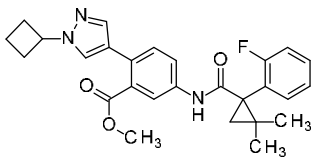
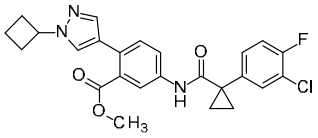
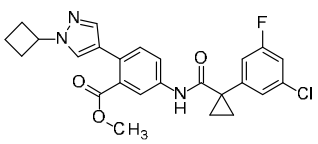
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	2,33 – 2,50 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,25 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1. 36 min; MS (ESIPos) m/z = 448 $(M+H)^+$.
171A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,22 (m, 2H), 1,52 – 1,55 (m, 2H), 1,73 – 1,82 (m, 2H), 2,32 – 2,49 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,90 – 7,74 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,38 min; MS (ESIPos) m/z = 484 $(M+H)^+$.
172A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,14 – 1,16 (m, 2H), 1,52 – 1,55 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,35 – 2,49 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 6,89 – 6,93 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H),

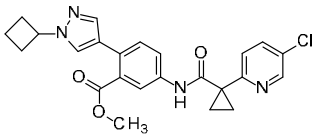
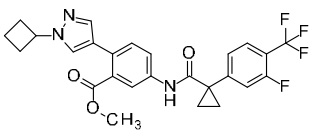
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			7,92 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,27 min; MS (ESIPos) m/z = 464 $(M+H)^+$.
173A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,24 – 1,26 (m, 2H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,32 – 2,47 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIPos) m/z = 502 $(M+H)^+$.
174A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 – 1,20 (m, 2H), 1,58 – 1,61 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,48 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,23 – 7,26 (m, 1H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,40 min; MS (ESIPos) m/z = 518 $(M+H)^+$.

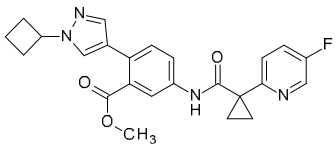
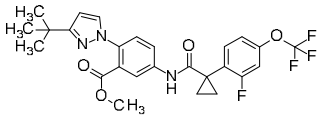
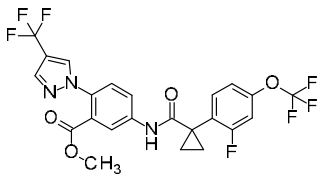
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
175A		5-({[1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 – 1,20 (m, 2H), 1,59 – 1,62 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,49 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (dt, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,56 (dt, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,32 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
176A		5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,13 – 1,16 (m, 2H), 1,56 – 1,59 (m, 2H), 1,72 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,49 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,35 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
177A		5-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,12 – 1,15 (m, 2H), 1,61 – 1,64 (m, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 2H), 2,33 – 2,48 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint,

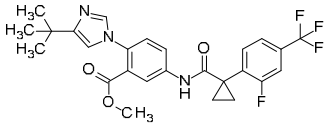
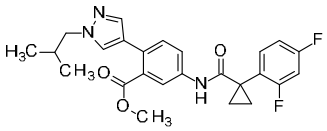
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		pirazol-4-il)benzoato de metilo	1H), 7,25 (dt, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,34 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
178A		5-({[1-(2-cloro-6-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,15 – 1,21 (m, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 4H), 2,32 – 2,47 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,03 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,32 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
179A		5-({[1-(5-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,18 – 1,21 (m, 2H), 1,55 – 1,57 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,47 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,43 – 7,47 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

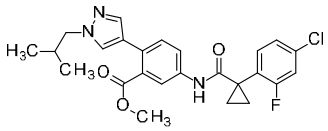
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (método 1): Rt = 1,34 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
180A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,5-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 – 1,20 (m, 2H), 1,55 – 1,57 (m, 2H), 1,72 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,47 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,19 – 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,26 min; MS (ESIPos) m/z = 452 $(M+H)^+$.
181A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,16 – 1,19 (m, 2H), 1,69 – 1,72 (m, 2H), 1,75 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,47 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,27 min; MS (ESIPos) m/z = 452 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
182A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil]carbonil}amino) benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0,96 (s, 3H), 1,00 (d, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,66 (d, 1H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,32 – 2,49 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,82 (quint, 1H), 7,15 – 7,22 (m, 2H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,38 min; MS (ESIPos) m/z = 462 $(M+H)^+$.
183A		5-({[1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,14 – 1,17 (m, 2H), 1,47 – 1,49 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,49 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,37 – 7,45 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,19 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,36 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$
184A		5-({[1-(3-cloro-5-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,20 – 1,22 (m, 2H), 1,48 – 1,50 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,34 – 2,42 (m, 2H), 2,43 – 2,49 (m, 2H), 3,74

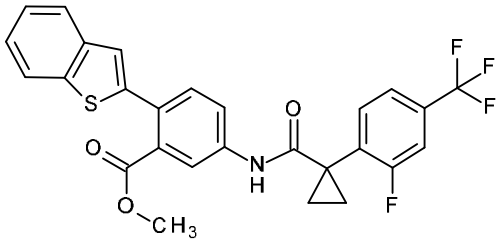
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		pirazol-4-il)benzoato de metilo	(s, 3H), 4,83 (quint, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.
185A		5-({[1-(5-cloropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,35 – 1,38 (m, 2H), 1,51 – 1,53 (m, 2H), 1,73 – 1,82 (m, 2H), 2,34 – 2,49 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,84 (quint, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,11 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,24 min; MS (ESIPos) m/z = 451 $(M+H)^+$.
186A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,78 – 7,61 (m, 2H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,68 – 2,43 (m, 4H), 2,02 – 1,80 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,36 – 1,26 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 1,50 min, MS (ESIPos): m/z = 502,1 $(M+H)^+$.
187A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 10,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,93 – 4,65 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,69 – 2,36 (m, 4H), 2,01 – 1,69 (m, 4H), 1,35 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,24 mins, MS (ESIPos): m/z = 435 $(M+H)^+$.
188A		2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,21 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,36 (d, 1H), 7,24 – 7,26 (m, 1H), 7,38 – 7,41 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,79 – 7,82 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 9,20 (s, 1H). LCMS (Método Analítico 2) Rt = 1,51 min; MS (ESIpos) m/z = 519 $(M+H)^+$.
189A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}c	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,21 – 1,24 (m, 2H), 1,62 – 1,65 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 7,25 – 7,27 (m, 1H),

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		arbonil)amino]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	7,39 – 7,42 (m, 1H), 7,58 – 7,63 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). LCMS (Método Analítico 1) Rt = 1,45 min; MS (ESIpos) m/z = 532 $(M+H)^+$.
190A		2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,28 – 1,31 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,66 – 1,69 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,51 – 7,74 (m, 6H), 8,06 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). LCMS (Método Analítico 1) Rt = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 504 $(M+H)^+$.
191A		5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,62 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 3,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,37 mins; MS (ESI) m/z = 454,1 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
192A		5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,63 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 2H), 1,20 – 1,09 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H) LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,41 mins, MS (ESIpos) m/z=470,1 $(M+H)^+$.

Intermedio 193A: 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo

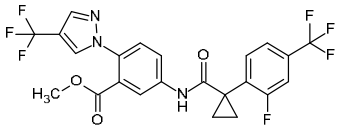
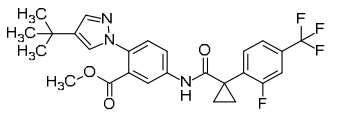


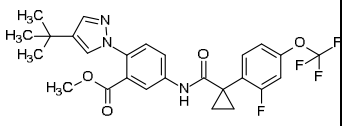
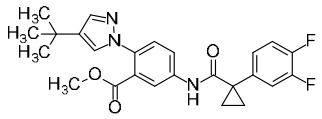
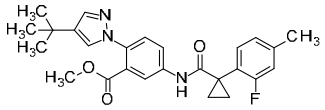
A 5-amino-2-(1-benzotiofen-2-il)benzoato de metilo (Int. **65A**, 152 mg, 0,536 mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropano-1-carbonilo (172 mg, 0,644 mmol) en DCM (1,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío para proporcionar el producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (289 mg, rendimiento cuantitativo).

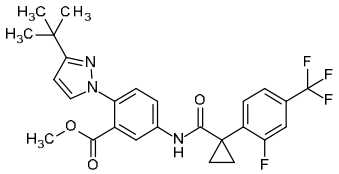
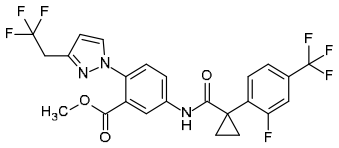
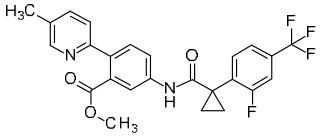
RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,85 – 7,69 (m, 3H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).

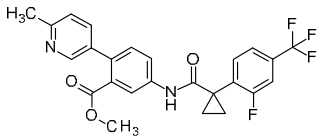
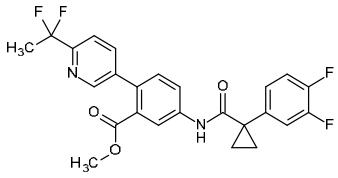
LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,38 mins; MS (ESIPos) m/z = 536 $(M+Na)^+$.

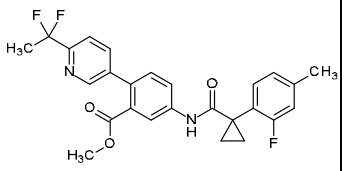
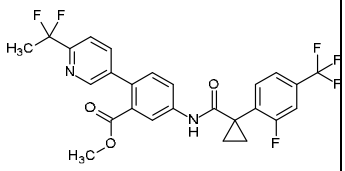
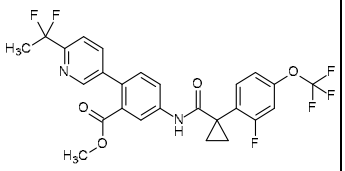
De forma análoga al Intermedio **193A**, se prepararon los siguientes intermedios usando los cloruros de amina y ácido carboxílico correspondientes como materiales de partida:

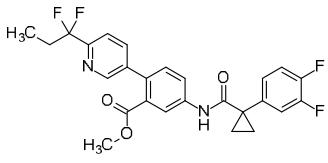
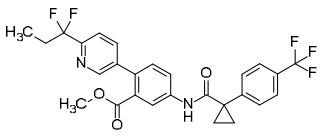
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
194A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,73 – 7,36 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,24 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,40 min, MS (ESIpos): m/z = 516,0 $(M+H)^+$.
195A		2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropaneamido}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,24 - 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,43 min; MS (ESIpos) m/z =

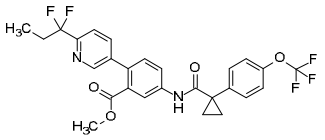
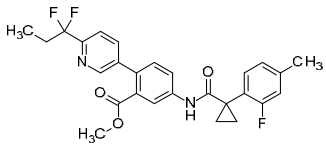
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			504,3 $(M+H)^+$.
196A		2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,65 – 1,60 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,23 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,44 min, MS (ESIpos): m/z = 520,5 $(M+H)^+$.
197A		2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,53 – 1,48 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,21 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,38 min, MS (ESIpos): m/z = 454,5 $(M+H)^+$.
198A		2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,61 – 1,53 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,14 – 1,06 (m, 2H).

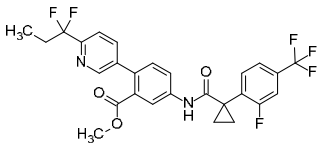
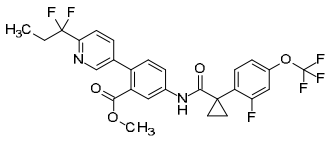
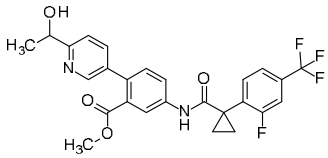
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilo	LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,40 min, MS (ESIpos): m/z = 450,5 $(M+H)^+$.
199A		2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanamido}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,78 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,43 min; MS (ESIpos) m/z = 504,3 $(M+H)^+$.
200A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,86 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,24 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 1,34 min; MS (ESI) m/z = 530,0 $(M+H)^+$.
201A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fe	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ 8,46 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 –

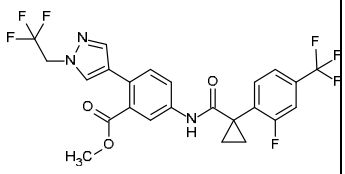
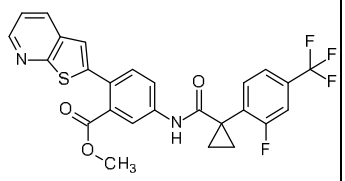
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(5-metilpiridin-2-il)benzoato de metilo	7,46 (m, 4H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,19 min, MS (ESIPos) m/z = 473,2 $(M+H)^+$.
202A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(6-metilpiridin-3-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,24 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,18 mins; MS (ESIPos) m/z = 473,45 $(M+H)^+$.
203A		2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,53 – 8,45 (m, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,05 (t, J = 18,6 Hz, 3H), 1,81 – 1,70 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,32 mins; MS (ESIPos) m/z = 473 $(M+H)^+$.

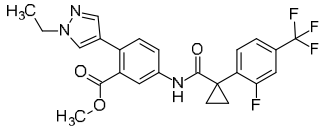
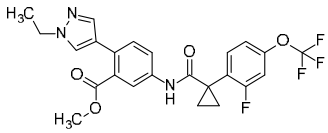
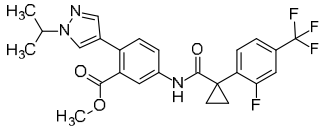
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
204A		2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,08 – 6,93 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,11 – 1,98 (m, 3H), 1,82 – 1,73 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 mins; MS (ESIPos) m/z = 469 $(M+H)^+$.
205A		2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,32 (s, 1H), 8,58 – 8,50 (m, 1H), 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 3H), 1,69 – 1,63 (m, 2H), 1,29 – 1,23 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,38 mins; MS (ESI) m/z = 523,4 $(M+H)^+$.
206A		2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,29 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m,

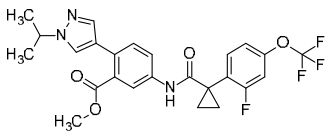
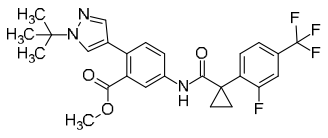
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilo	1H), 3,64 (s, 3H), 2,04 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,25 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,39 mins; MS (ESI) m/z = 539,4 $(M+H)^+$.
207A		5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,38 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 1,54 – 1,50 (m, 2H), 1,22 – 1,17 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,45 min, MS (ESIpos): m/z = 487,5 $(M+H)^+$.
208A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,53 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 4H), 7,74 – 7,61 (m, 4H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,39 (td, J = 16,7, 7,5 Hz, 2H), 1,87 – 1,80 (m, 2H), 1,27 – 1,22 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,37 mins, MS (ESIpos) m/z=519,50 $(M+H)^+$.

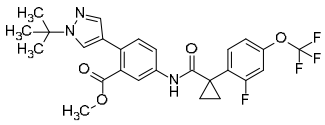
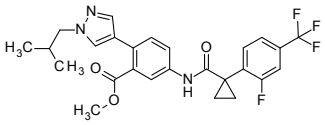
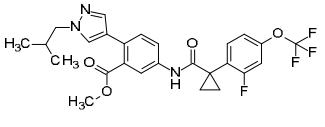
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
209A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,49 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,46 – 2,24 (m, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,29 – 1,22 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min; MS (ESIpos) m/z = 535,05 $(M+H)^+$.
210A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,17 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,41 – 2,30 (m, 5H), 1,61 – 1,55 (m, 2H), 1,15 – 1,09 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,47 min, MS (ESIpos): m/z = 483,5 $(M+H)^+$.

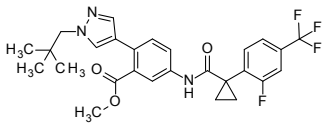
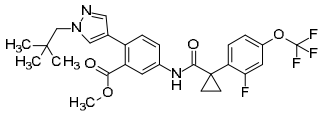
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
211A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,32 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 1,33 – 1,20 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 4,42 mins; MS (ESIPos) m/z = 537,1 $(M+H)^+$.
212A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9,29 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,81 (m, 2H), 7,76 – 7,55 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,20 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,43 – 2,26 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 2H), 1,28 – 1,19 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,48 min, MS (ESIpos): m/z = 553,5 $(M+H)^+$.
213A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,77 – 7,56 (m, 4H), 7,51

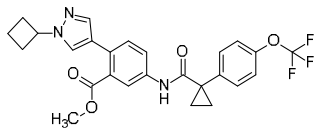
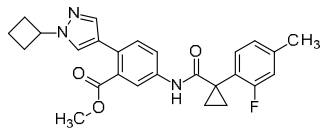
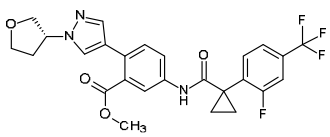
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		[6-(1-hidroxietil)piridin-3-il]benzoato de metilo	(d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,87 – 4,65 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,33 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,13 mins, MS (ESIPos): m/z = 503 $(M+H)^+$.
214A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,77 – 7,56 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,14 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,31 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt=1,31 mins, MS (ESIPos): m/z = 530 $(M+H)^+$.
215A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 – 1,28 (m, 2H), 1,65 – 1,68 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,41 min; MS (ESIPos) m/z = 515 $(M+H)^+$.

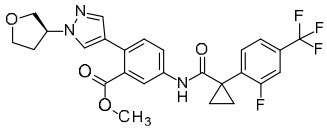
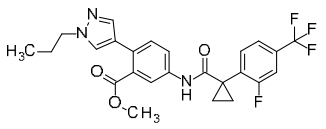
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
216A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,64 – 7,56 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,27 mins; MS (ESIPos) m/z = 476,45 $(M+H)^+$.
217A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 3H), 4,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,21 – 1,09 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,30 mins; MS (ESIpos): m/z = 492,4 $(M+H)^+$.
218A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,49 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,21 – 1,14

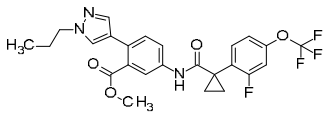
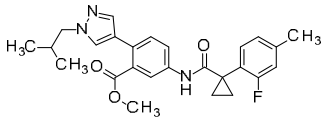
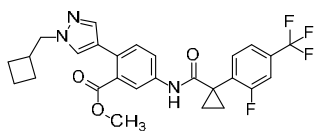
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilo	(m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,31 mins, MS (ESIpos) m/z=490,4 $(M+H)^+$.
219A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,61 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,50 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,32 mins; m/z (ESIPos) = 506,4 $(M+H)^+$.
220A		2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,66 – 7,58 (m, 3H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,85 – 1,81 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,21 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,33 mins; MS (ESIPos) m/z = 504,5 $(M+H)^+$.

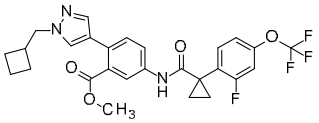
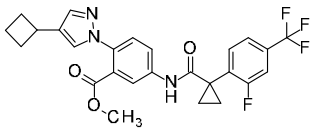
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
221A		2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,83 – 1,78 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,20 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,39 mins; MS (ESIPos) m/z = 520,4 $(M+H)^+$.
222A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,37 mins; MS (ESIPos) m/z = 504,5 $(M+H)^+$.
223A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isobutil-1H-	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,61 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 3,89

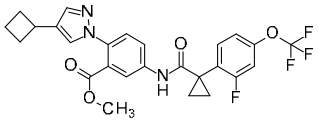
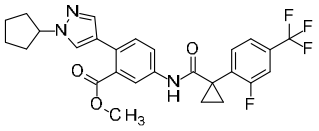
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		pirazol-4-il)benzoato de metilo	(d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,33 – 2,12 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,37 mins; MS (ESIPos) m/z = 520,45 $(M+H)^+$.
224A		2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,27 – 1,09 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,49 mins; MS (ESIPos) m/z = 518,1 $(M+H)^+$.
225A		2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,61 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,22 – 1,11 (m, 2H), 0,98 (s, 9H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,56 mins; MS (ESIPos) m/z =

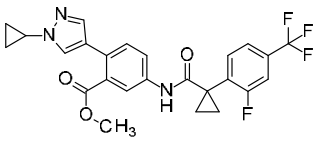
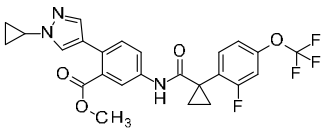
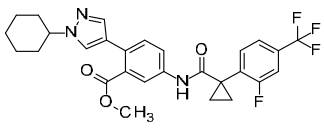
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			534,15 $(M+H)^+$.
226A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,61 – 7,48 (m, 6H), 7,33 – 7,28 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,64 – 2,46 (m, 4H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,73 (m, 2H), 1,20 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,40 mins, MS (ESIPos): m/z = 500 $(M+H)^+$.
227A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,20 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 6,95 (m, 2H), 4,85 – 4,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,64 – 2,44 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,02 – 1,81 (m, 2H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,18 – 1,11 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,34 mins, MS (ESIPos): m/z = 448 $(M+H)^+$.
228A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(3R)-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,10 – 4,95 (m, 1H), 4,12 – 3,77 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,40 –

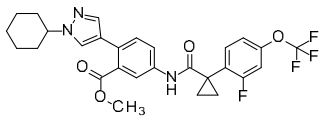
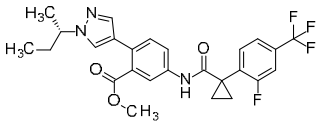
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	2,19 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,31 min, MS (ESIpos): m/z = 518,1 $(M+H)^+$.
229A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,08 – 4,95 (m, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 9,4, 3,7 Hz, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 1,65 – 1,61 (m, 2H), 1,25 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,28 min, MS (ESIpos): m/z = 518,2 $(M+H)^+$.
230A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52 – 7,37 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,19 – 1,13 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,41 min, MS (ESIpos): m/z = 490,1 $(M+H)^+$.

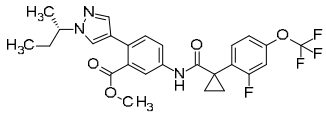
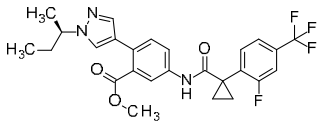
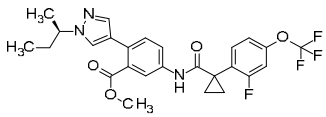
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
231A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,41 min, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.
232A		5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,64 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 3,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,19 – 1,09 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,39 mins; MS (ESIPos) m/z=450,1 $(M+H)^+$.
233A		2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,64 – 7,49 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,3 Hz,

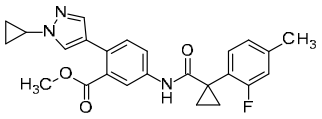
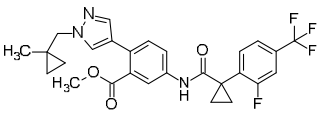
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	2H), 3,78 (s, 3H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 4H), 1,78 – 1,71 (m, 2H), 1,30 – 1,25 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,46 min, MS (ESIpos): m/z = 516,1 $(M+H)^+$.
234A		2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 4,17 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 4H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,27 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,47 min, MS (ESIpos): m/z = 532,15 $(M+H)^+$.
235A		2-(4-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,81 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 3H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 – 3,35 (m, 1H), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 2,11 – 1,88 (m, 4H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,24 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt

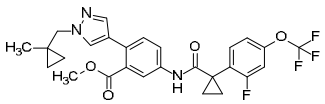
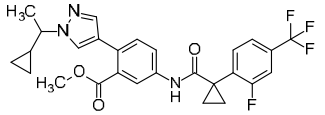
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 1,42 mins; MS (ESIPos) m/z = 502,1 $(M+H)^+$.
236A		2-(4-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,81 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,49 – 3,39 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 2,12 – 1,86 (m, 4H), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,44 mins; MS (ESIPos) m/z = 518,1 $(M+H)^+$.
237A		2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 3H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 4H), 1,26 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,39 min, MS (ESIpos): m/z = 516,1 $(M+H)^+$.

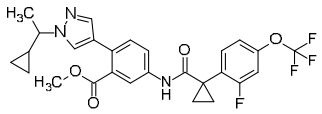
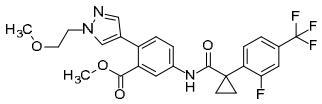
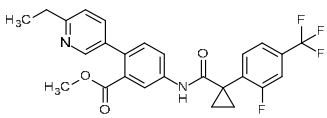
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
238A		2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,71 – 7,55 (m, 5H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 2H), 1,25 – 1,13 (m, 4H), 1,09 – 1,01 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,28 min, MS (ESIpos): m/z = 488,10 $(M+H)^+$.
239A		2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,71 – 7,55 (m, 5H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 2H), 1,25 – 1,13 (m, 4H), 1,09 – 1,01 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,29 min, MS (ESIpos): m/z = 504,1 $(M+H)^+$.
240A		2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,48 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,67 (m, 4H), 1,61 – 1,45 (m, 2H), 1,44 – 1,21 (m, 4H). LCMS (Método Analítico A) Rt =

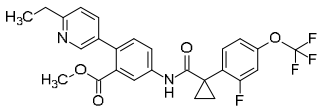
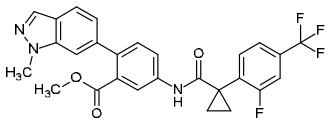
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			1,38 min, MS (ESIpos): m/z = 530,15 $(M+H)^+$.
241A		2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 3H), 1,73 – 1,69 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 1H), 1,25 – 1,23 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,40 min, MS (ESIpos): m/z = 546,15 $(M+H)^+$.
242A		2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,97 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,71 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 – 1,26 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,34 min, MS (ESIpos): m/z = 504,15 $(M+H)^+$.

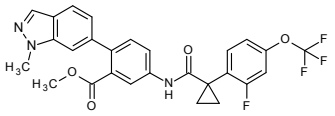
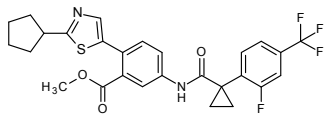
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
243A		2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,97 – 1,78 (m, 2H), 1,73 – 1,70 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 – 1,22 (m, 2H), 0,83 (t, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,34 min, MS (ESIpos): m/z = 520,15 $(M+H)^+$.
244A		2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,63 – 7,49 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 – 1,25 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,33 min, MS (ESIpos): m/z = 504,10 $(M+H)^+$.
245A		2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]b	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 4,36 – 4,21 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,00 – 1,77 (m, 2H),

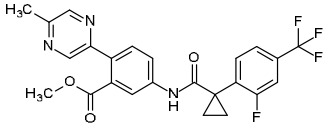
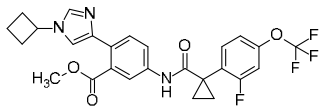
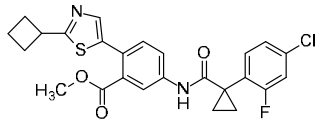
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		enzoato de metilo	1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,35 min, MS (ESIpos): m/z = 520,10 $(M+H)^+$.
342A		2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,65 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,81 – 1,76 (m, 2H), 1,20 – 1,14 (m, 4H), 1,07 – 1,01 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,25 min, MS (ESIpos): m/z = 434,15 $(M+H)^+$.
343A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,25 – 1,16 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,65 – 0,58 (m, 2H), 0,50 – 0,41 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt

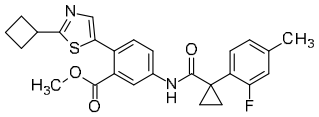
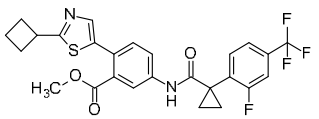
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 1,38 min; MS (ESIPos): m/z = 516 $[M+H]^+$
344A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,63 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,07 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,68 – 0,57 (m, 2H), 0,52 – 0,40 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,39 min; MS(ESIPos): m/z = 532 $(M+H)^+$.
345A		2-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo como una mezcla 1:1 de enantiómeros	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,45 (m, 1H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 – 1,13 (m, 3H), 0,64 – 0,52 (m, 1H), 0,48 – 0,38 (m, 1H), 0,30 – 0,22 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,33 min, MS (ESIpos): m/z = 516,15 $(M+H)^+$.

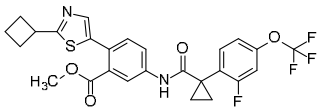
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
346A		2-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo como una mezcla 1:1 de enantiómeros	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,59 (m, 1H), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36 – 1,31 (m, 1H), 1,26 – 1,21 (m, 2H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,60 – 0,47 (m, 1H), 0,39 (m, 2H) LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,35 min, MS (ESIpos): m/z = 532,15 $(M+H)^+$.
347A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,21 – 1,15 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,24 mins, MS (ESIPos): m/z = 506 $(M+H)^+$.
352A		2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}ca	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,41 – 8,39 (m, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 2H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0,

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		rbonil)amino]benzoato de metilo	2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,86 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,26 min; MS (ESIPos): m/z = 487 $[M+H]^+$
353A		2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,42 – 8,38 (m, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,86 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,26 – 1,10 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,27 min; MS (ESIPos): m/z = 503,1 $[M+H]^+$
355A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoato de	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,24 (s, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz,

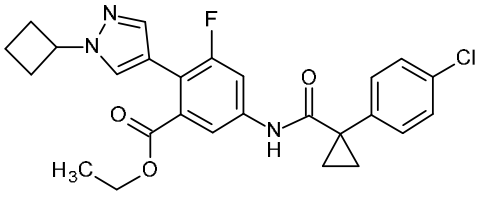
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilo	1H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,28 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,34 min, MS (ESIpos): m/z = 512,1 $(M+H)^+$.
356A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 10,3, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 1,23 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,38 min, MS (ESIpos): m/z = 528,1 $(M+H)^+$.
359A		2-(2-ciclopentil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,75 – 7,58 (m, 3H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,27 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 – 3,33 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,62 (m, 8H), 1,26 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,48 mins, MS (ESIPos): m/z

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 533 $(M+H)^+$.
361A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(5-metilpirazin-2-il)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,29 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,55 – 8,47 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,54 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,29 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,29 min, MS (ESIpos): m/z = 474,1 $(M+H)^+$.
362A		2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,58 – 2,46 (m, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,21 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,14 min; MS (ESIPos): m/z = 518,1 $[M+H]^+$
301A		5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,70 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,89 – 3,80 (m,

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		il)benzoato de metilo	1H), 3,74 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 2H), 2,43 – 2,33 (m, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,45 min; MS (ESIPos): m/z = 485 $[M+H]^+$
302A		2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] 7,71 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,20 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,43 min; MS (ESIPos): m/z = 465 $[M+H]^+$
304A		2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,69 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,57

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			– 2,26 (m, 4H), 2,19 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,25 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,47 min; MS (ESIPos): m/z = 519,1 $[M+H]^+$
305A		2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 3,94 – 3,79 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 – 2,26 (m, 4H), 2,19 – 1,88 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,24 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,49 min; MS (ESIPos): m/z = 535,1 $[M+H]^+$

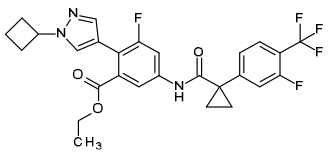
Intermedio 246A: 5-({[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo

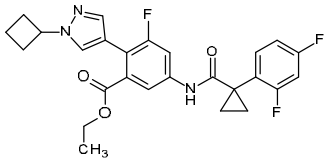
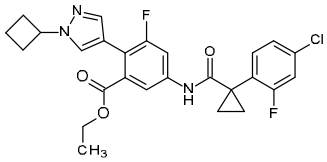


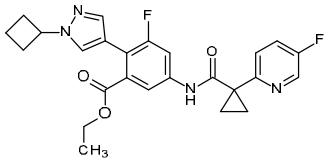
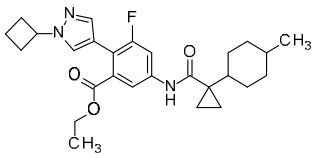
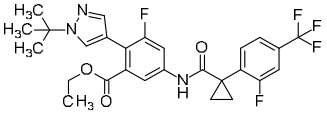
A una solución de 5-amino-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo (Int. **113A**, 54 mg, 0,18 mmol) y ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (42 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,53 mmol) y HATU (81 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a 50 ºC durante 30 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

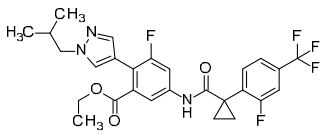
con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl acuoso 2 M (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (usando un gradiente de eluyentes, 0-40% de EtOAc en heptano) proporcionando el compuesto del título (69 mg, 79% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo pálido.
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,46 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,85 – 1,68 (m, 2H), 1,52 – 1,47 (m, 2H), 1,17 – 1,13 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,44 min, MS (ESIpos): m/z = 482,1/483,8 $(M+H)^+$.

De forma análoga al Intermedio **246A**, se prepararon los siguientes intermedios usando la anilina y el ácido carboxílico correspondiente como materiales de partida.

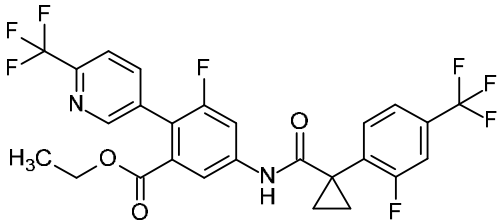
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
247A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,59 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 2H), 1,58 – 1,54 (m, 2H), 1,32 – 1,27 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 534,5 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
248A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,62 – 1,56 (m, 2H), 1,18 – 1,14 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,38 min, MS (ESIpos) m/z = 484,1 $(M+H)^+$.
249A		5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,22 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 2H), 1,62 – 1,57 (m, 2H), 1,19 – 1,16 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,44 min, MS (ESIpos) m/z = 500,0/501,7 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
250A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 10,21 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 2H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 – 2,29 (m, 4H), 1,89 – 1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,31 min, MS (ESIpos) m/z = 467,1 $(M+H)^+$.
251A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(4-metilciclohexil)ciclopropil}carbonil}amino)benzoato de etilo como una mezcla 2:1 de diastereoisómeros	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ 7,84 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,70 – 2,45 (m, 4H), 2,05 – 1,73 (m, 4H), 1,58 – 1,34 (m, 7H), 1,26 - 1,18 (m, 4H), 1,04 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,84 – 0,76 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,49 mins; MS (ESIPos) m/z = 468,15 $(M+H)^+$.
252A		2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]be	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,08 (t, 3H), 1,23 – 1,27 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,64 – 1,66 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 2H), 7,68 - 7,72 (m, 2H), 7,76 (dd,

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nzoato de etilo	1H), 7,83 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,51 min; MS (ESIPos) m/z = 536 $(M+H)^+$.
253A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0,84 (d, 6H), 1,11 (t, 3H), 1,24 – 1,27 (m, 2H), 1,64 – 1,66 (m, 2H), 2,05 – 2,15 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 2H), 7,68 – 7,72 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,51 min; MS (ESIPos) m/z = 536 $(M+H)^+$.

Intermedio 254A - 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo



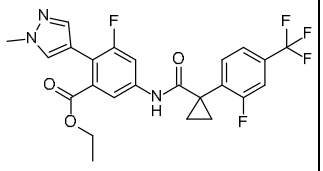
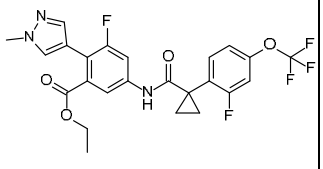
A una solución de 5-amino-3-fluoro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo (Int. **95A**, 100 mg, 0,31 mmol) en piridina (1,8 mL) se añadió a una solución de cloruro de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarbonilo (Int. **151A**, 106 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (1,2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1M y la capa orgánica se

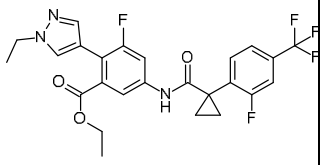
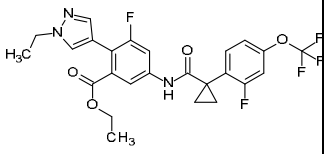
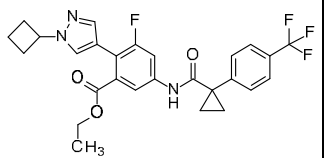
recogió, se lavó con una solución acuosa adicional de cloruro de hidrógeno 1M. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de eluyentes; 100% de heptano a 100% de EtOAc) proporcionando el compuesto del título (178 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

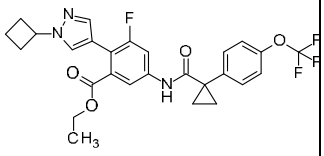
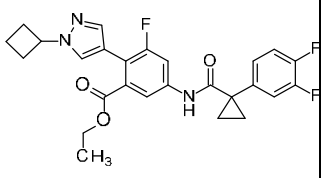
RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,57 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,70 – 7,42 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,91 – 1,87 (m, 2H), 1,31 – 1,25 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

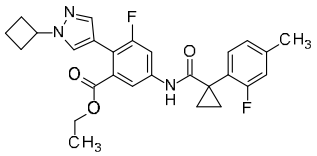
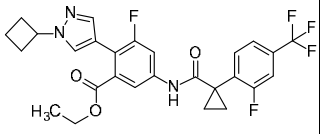
LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,44 min, MS (ESIpos) m/z = 559,05 $(M+H)^+$.

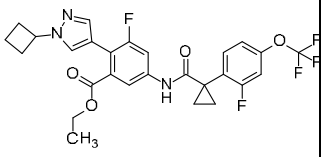
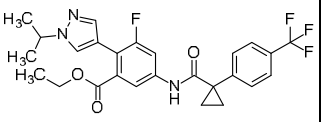
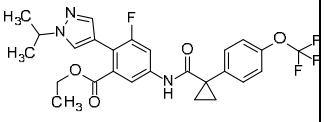
De forma análoga al Intermedio **254A**, se prepararon los siguientes intermedios usando los cloruros de amina y ácido carboxílico correspondientes como materiales de partida:

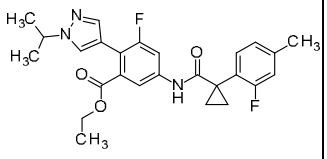
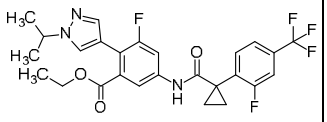
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
255A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,30 (s, 1H), 7,86 – 7,51 (m, 6H), 7,39 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 494,1 $(M+H)^+$.
256A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,27 (s, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,16 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 2H), 1,16 – 1,09 (m,

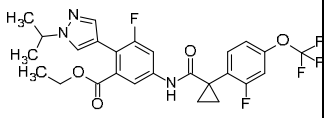
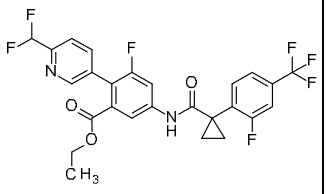
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		etilo	3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,44 min; MS (ESIpos): m/z = 510,1 $(M+H)^+$.
257A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,35 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 – 7,62 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 4,22 (m, 4H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,37 – 1,28 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,47 min; MS (ESIpos): m/z = 508,1 $(M+H)^+$.
258A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 1H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,28 – 1,19 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,48 min; MS (ESIpos): m/z = 524,1 $(M+H)^+$.
259A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,66 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H),

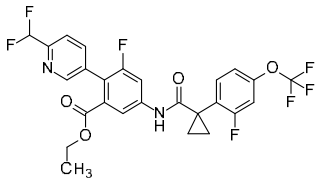
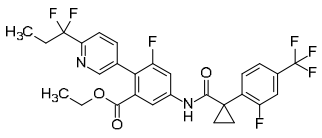
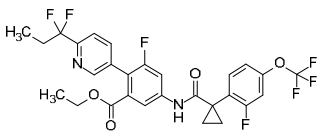
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,42 – 2,35 (m, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,58 – 1,54 (m, 2H), 1,27 – 1,23 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,41 min, MS (ESIpos): m/z = 516,5 $(M+H)^+$.
260A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,53 – 1,48 (m, 2H), 1,20 – 1,16 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 532,5 $(M+H)^+$.
261A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoato de	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 3H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 –

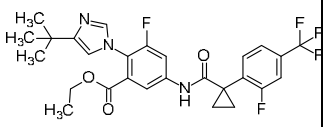
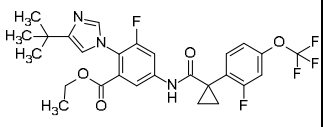
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		etilo	2,27 (m, 4H), 1,89 – 1,68 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,21 – 1,14 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,43 min, MS (ESIpos): m/z = 484,5 $(M+H)^+$.
262A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,59 – 1,53 (m, 2H), 1,14 – 1,11 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,37 min, MS (ESIpos): m/z = 480,5 $(M+H)^+$.
263A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,65 (m, 1H), 7,59 – 7,30 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,60 – 2,33 (m, 4H), 1,89 – 1,66 (m, 4H), 1,21 - 1,16 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,44 min, MS (ESIpos): m/z

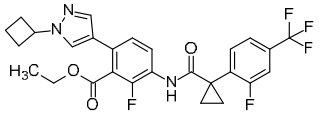
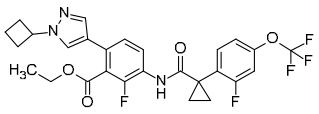
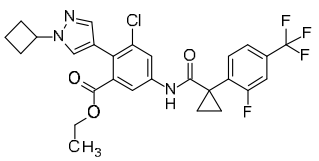
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 534,45 $(M+H)^+$.
264A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,74 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,19 – 7,04 (m, 4H), 4,79 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 4H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,86 – 1,80 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 5H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,50 min, MS (ESIpos): m/z = 550,45 $(M+H)^+$.
265A		3-fluoro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,74 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 5H), 7,58 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,68 – 1,65 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,30 – 1,27 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,47 min, MS (ESIpos): m/z = 504,1 $(M+H)^+$.
266A		3-fluoro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carb	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 4,57

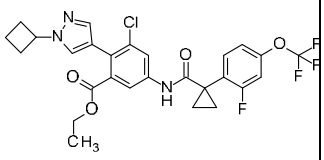
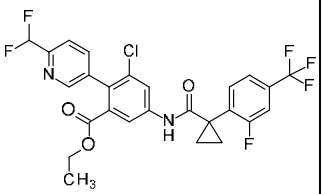
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		onil)amino]benzoato de etilo	(hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,65 – 1,62 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,26 – 1,23 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,48 min, MS (ESIpos): m/z = 520,1 $(M+H)^+$.
267A		3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,74 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,57 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,69 – 1,63 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,22 – 1,14 (m, 5H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 468,15 $(M+H)^+$.
268A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,57 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,77 – 1,74 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz,

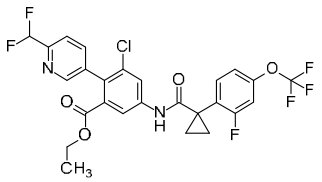
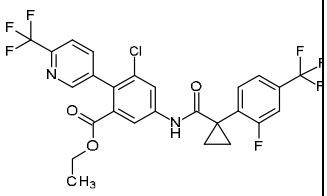
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			6H), 1,30 – 1,28 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,46 min, MS (ESIpos): m/z = 522,1 $(M+H)^+$.
269A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,58 – 7,56 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 4,57 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,74 – 1,70 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,27 – 1,24 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,48 min, MS (ESIpos): m/z = 538,1 $(M+H)^+$.
270A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 6,79 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 2H), 1,35 – 1,27 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,47 min, MS (ESIpos): m/z = 541,05 $(M+H)^+$.

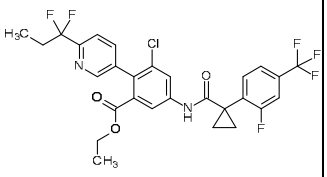
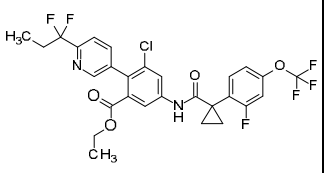
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
271A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 6,79 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,32 – 1,25 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,47 min, MS (ESIpos): m/z = 557,05 $(M+H)^+$.
272A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,47 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40 (td, J = 16,7, 7,6 Hz, 2H), 1,92 – 1,85 (m, 2H), 1,29 – 1,23 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 569,2 $(M+H)^+$.
273A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 3H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (td, J

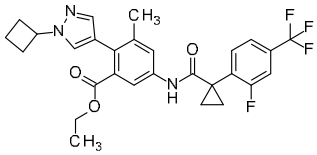
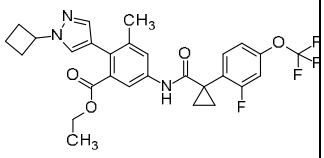
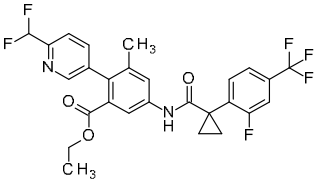
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		ato de etilo	= 16,7, 7,6 Hz, 2H), 1,89 – 1,82 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 585,25 $(M+H)^+$.
274A		2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,03 (m, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,27 – 1,19 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,33 mins, MS (ESIpos) m/z=536,1 $(M+H)^+$.
275A		2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,03 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,24 – 1,19 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,27 mins; MS (ESIPos) m/z

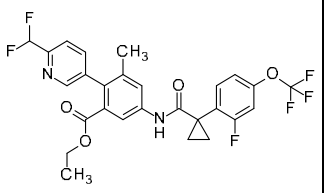
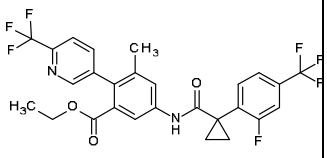
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 552,05 $(M+H)^+$.
276A		6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,74 – 7,71 (m, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 – 2,31 (m, 4H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,68 – 1,62 (m, 2H), 1,21 – 1,19 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,40 min, MS (ESIpos): m/z = 534,1 $(M+H)^+$.
277A		6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,83 (s, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61 – 2,46 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,32 – 1,30 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,42 min, MS (ESIpos): m/z = 550,1 $(M+H)^+$.
278A		3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,85

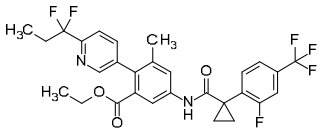
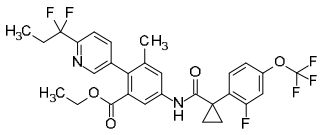
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nil)amino]benzoat o de etilo	(m, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,68 – 1,61 (m, 2H), 1,28 – 1,23 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,44 min, MS (ESIpos): m/z = 550,4/551,7 $(M+H)^+$.
279A		3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,23 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,40 – 2,32 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,65 – 1,59 (m, 2H), 1,24 – 1,19 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,43 min, MS (ESIpos): m/z = 566,1/ 567,8 $(M+H)^+$.
280A		3-cloro-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,45 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 3H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,02 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,31

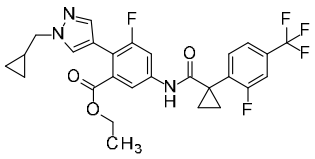
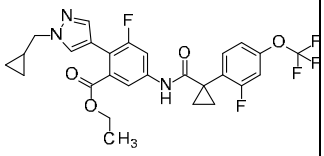
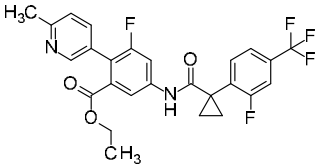
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			– 1,27 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 557,0/ 578,7 $(M+H)^+$.
281A		3-cloro-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,42 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 1,68 – 1,61 (m, 2H), 1,28 – 1,21 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 573,0/ 574,6 $(M+H)^+$.
282A		3-cloro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,55 (s, 1H), 8,68 – 8,62 (m, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 2H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 575,0/ 577,9 $(M+H)^+$.

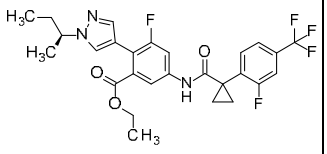
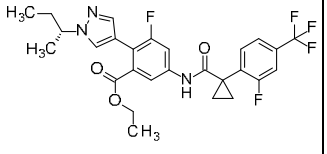
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
283A		3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,45 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 2H), 1,36 – 1,24 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,56 min, MS (ESIpos): m/z = 585,0/ 586,9 $(M+H)^+$.
284A		3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,41 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,43 – 2,27 (m, 2H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,29 – 1,21 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,58 min, MS (ESIpos): m/z = 601,0/602,7 $(M+H)^+$.

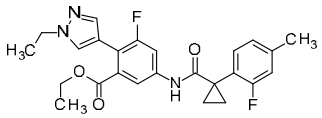
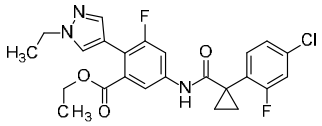
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
285A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,71 (m, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 5H), 7,37 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,63 – 2,45 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,77 – 1,70 (m, 2H), 1,31 – 1,25 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,44 min, MS (ESIpos): m/z = 530,55 $(M+H)^+$.
286A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 – 2,43 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,43 min, MS (ESIpos): m/z = 546,45 $(M+H)^+$.
287A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,39 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 6,79 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 4,01

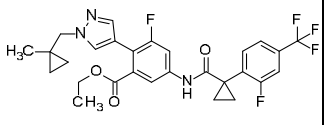
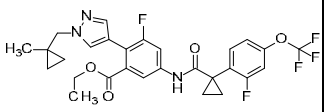
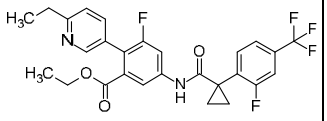
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilbenzoato de etilo	(q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,34 – 1,25 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,45 min, MS (ESIpos): m/z = 537,05 $(M+H)^+$.
288A		2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 8,39 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,80 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,29 – 1,23 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,46 min, MS (ESIpos): m/z = 553,05 $(M+H)^+$.
289A		5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,50 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 4,01 (q, J = 7,2, 6,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,28 – 1,22 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt

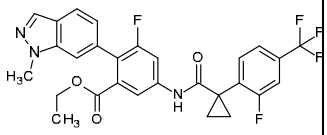
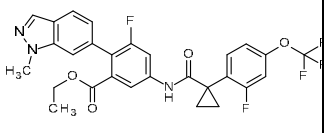
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			= 1,44 min, MS (ESIpos): m/z = 555,05 $(M+H)^+$.
290A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,42 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (td, J = 16,7, 7,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,28 – 1,20 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,49 min, MS (ESIpos): m/z = 565,55 $(M+H)^+$.
291A		2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]3-metilbenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,41 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 7,20 – 7,05 (m, 3H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (td, J = 16,7, 7,6 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,88 – 1,80 (m, 2H), 1,25 – 1,18 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 4H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,50 min, MS (ESIpos): m/z = 581,05 $(M+H)^+$.

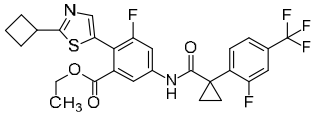
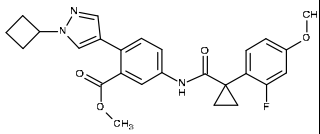
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
292A		2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,78 (s, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,60 – 7,47 (m, 4H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,31 – 1,28 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 – 0,87 (m, 1H), 0,69 – 0,59 (m, 2H), 0,47 – 0,38 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,52 min, MS (ESIpos): m/z = 534,10 $(M+H)^+$.
293A		2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,78 (s, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,22 – 7,19 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 2H), 1,31 – 1,27 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 – 0,89 (m, 1H), 0,69 – 0,59 (m, 2H), 0,47 – 0,39 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,50 min, MS (ESIpos): m/z = 550,15 $(M+H)^+$.
294A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(6-	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,35 – 8,29 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H),

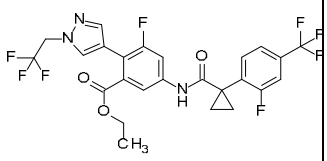
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilpiridin-3-il)benzoato de etilo	7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,26 – 1,17 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,31 mins, MS (ESIpos): m/z = 505 $(M+H)^+$.
295A		2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,76 – 7,62 (m, 3H), 7,61 – 7,47 (m, 4H), 4,40 – 4,25 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 – 1,25 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,58 min, MS (ESIpos): m/z = 536,15 $(M+H)^+$.
296A		2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, metanol-d4) δ [ppm] 7,76 – 7,62 (m, 3H), 7,61 – 7,47 (m, 4H), 4,40 – 4,25 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 – 1,25 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz,

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,58 min, MS (ESIpos): m/z = 536,2 $(M+H)^+$.
348A		2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,15 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 12,8, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 – 1,08 (m, 5H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,31 min, MS (ESIpos): m/z = 454,2 $(M+H)^+$.
349A		5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 1,62 – 1,56 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 – 1,14 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,32 min, MS (ESIpos): m/z = 474,1/476,2 $(M+H)^+$.

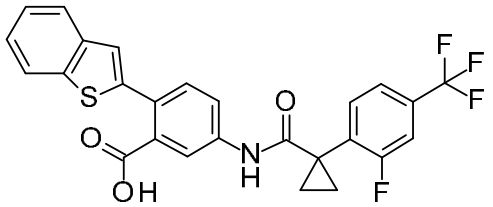
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
350A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,72 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,23 – 1,19 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,67 – 0,57 (m, 2H), 0,49 – 0,39 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,42 min; MS (ESIPos): m/z = 548,15 $[M+H]^+$
351A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,72 (dd, J = 11,8, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,16 – 7,02 (m, 4H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 2H), 1,22 – 1,14 (m, 5H), 1,05 (s, 3H), 0,66 – 0,58 (m, 2H), 0,51 – 0,42 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,44 min; MS (ESIPos): m/z = 564,1 $[M+H]^+$
354A		2-(6-etilpiridin-3-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,59

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	(m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,26 – 1,17 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,28 mins; MS (ESIPos): m/z = 519 $(M+H)^+$.
357A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,41 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,79 – 7,58 (m, 4H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,47 min, MS (ESIpos): m/z = 544,2 $(M+H)^+$.
358A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoato de	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,38 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 7,32

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		etilo	– 7,20 (m, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,73 – 1,57 (m, 2H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A) Rt = 1,48 min, MS (ESIpos): m/z = 560,2 $(M+H)^+$.
360A		2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,63 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 – 3,59 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,68 – 1,61 (m, 2H), 1,05 – 0,99 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico A): Rt = 1,53 mins, MS (ESIPos): m/z = 551 $(M+H)^+$.
365A		2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo	LCMS (método 4): Rt = 1,32 min; MS (ESIPos) m/z = 464 $(M+H)^+$.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
366A		3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoato de etilo	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,08 (t, 3H), 1,25 – 1,28 (m, 2H), 1,64 – 1,67 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 5,18 (q, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,60 – 7,62 (m, 1H), 7,67 – 7,72 (m, 3H), 7,79 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,43 min; MS (ESIPos) m/z = 562 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1: ácido 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil] ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

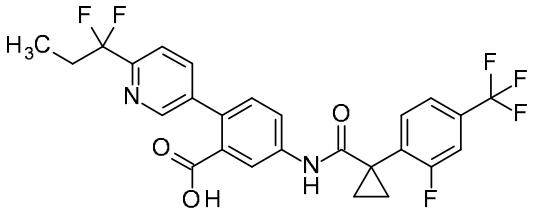


A una solución agitada de 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo (151,8 mg, 0,536 mmol) en THF (1 mL) se añadió LiOH (1 mL de solución acuosa 2M, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se calentó a 60 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío para eliminar el exceso de MeCN y se añadió HCl concentrado y el producto precipitó como un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg, 49% de rendimiento).

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,25 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H),

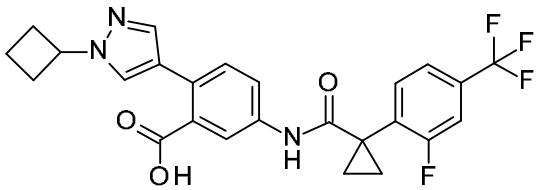
7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 2H).
LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,83 min, MS (ESIPos): m/z = 500,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2: ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico



A una solución agitada de 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropilo}carbonil)amino]benzoato de metilo (Int. **211A**, 60 mg, 0,112 mmol) en THF (2 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1M (0,224 mL). La mezcla se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con HCl 2M (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A) y las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar el exceso de MeCN y se acidificaron con HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (~5 mL) y se secó en el horno de vacío a 40 ºC durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,95 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,75 – 7,66 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H);
LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,97 mins; MS (ESIPos) m/z = 523,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3: ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico

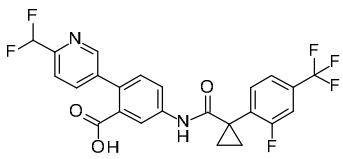


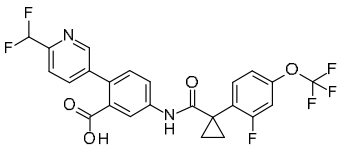
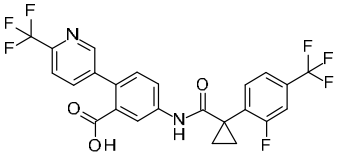
A una solución agitada de 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoato de metilo (Int. **156A**, 112 mg, 0,22 mmol) en THF (2 mL) se añadió hidróxido de litio (16 mg, 0,67 mmol) disuelto en agua (0,26 mL). La mezcla se agitó rápidamente a 80 ºC durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 1M (10 mL) (pH resultante aproximadamente 2) y se agitó durante 10 minutos más. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (57 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco.

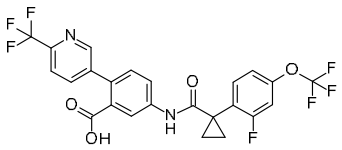
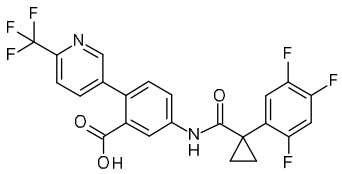
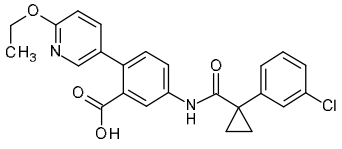
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,23 (m, 2H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 1,72 – 1,80 (m, 2H), 2,32 – 2,41 (m, 2H), 2,42 – 2,50 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,32 – 7,34 (m, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 4H), 7,66 – 7,71 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

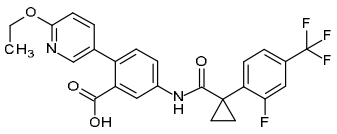
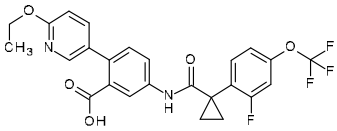
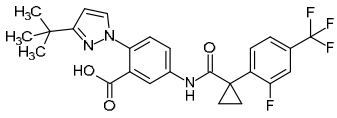
LCMS (Método 1): Rt = 1,25 min; MS (ESIPos) m/z = 488 $(M+H)^+$.

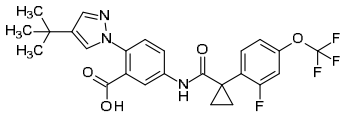
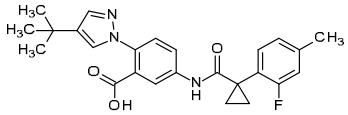
De forma análoga al ejemplo **2**, se prepararon los siguientes ejemplos usando los ésteres correspondientes como material de partida calentando de las mezclas de reacción entre 40 ºC y 80 ºC y usando THF en agua o MeOH en agua como mezclas de disolventes.

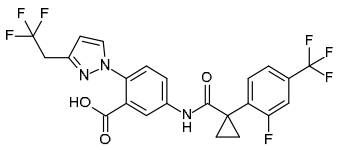
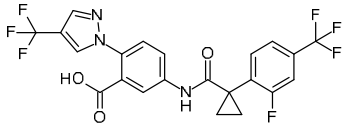
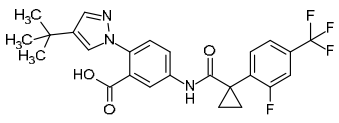
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
4		ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,22 – 1,25 (m, 2H), 1,63 – 1,66 (m, 2H), 6,98 (t, J =

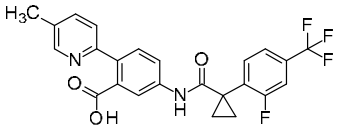
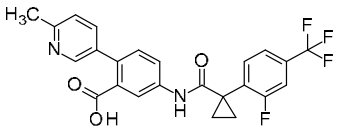
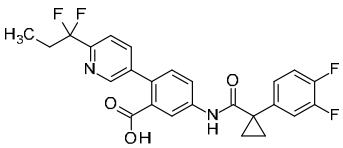
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	55 Hz, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,67 – 7,73 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,21 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,26 min; MS (ESIPos) m/z = 495 $(M+H)^+$.
5		ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,22 (m, 2H), 1,61 – 1,64 (m, 2H), 6,99 (t, J = 55 Hz, 1H), 7,24 – 7,27 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,01 (s, br, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,22 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,29 min; MS (ESIPos) m/z = 511 $(M+H)^+$.
6		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,24 – 1,27 (m, 2H), 1,65 – 1,67 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 2H), 7,89 - 7,93 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,31 (s, 1H), 13,0 (s, br, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,33 min; MS (ESIPos) m/z = 513 $(M+H)^+$.

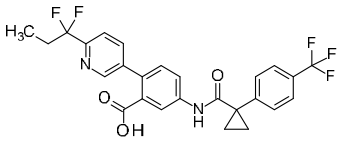
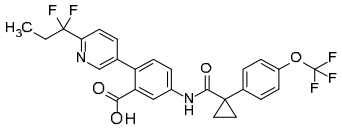
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
7		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,20 – 1,23 (m, 2H), 1,61 – 1,64 (m, 2H), 7,25 – 7,27 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,40 (dd, br, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,88 – 7,92 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,27 (s, 1H) 13,0 (s, br, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,34 min; MS (ESIPos) m/z = 529 $(M+H)^+$.
8		ácido 2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-({[1-(2,4,5-trifluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,18 – 1,21 (m, 2H), 1,56 – 1,59 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,53 - 7,67 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,13 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,24 min; MS (ESIPos) m/z = 481 $(M+H)^+$.
9		ácido 5-({[1-(3-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(6-etoxipiridin-3-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,16 – 1,19 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,47 – 1,49 (m, 2H), 4,31 (q, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,34 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,44 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,89 (s, br, 1H), 8,05 (dd, 1H), 9,43 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,26

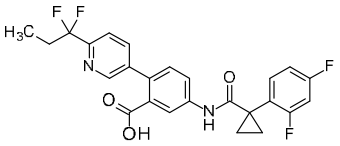
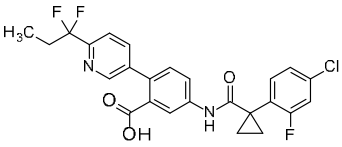
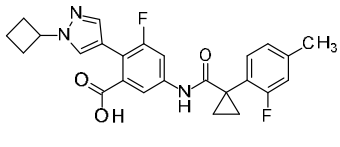
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			min; MS (ESIPos) m/z = 437 $(M+H)^+$.
10		ácido 2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,21 – 1,24 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,62 – 1,65 (m, 2H), 4,31 (q, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,59 – 7,63 (m, 2H), 7,67 – 7,74 (m, 3H), 7,83 (s, br, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,15 (s, 1H). LCMS (Método 4): Rt = 0,79 min; MS (ESIPos) m/z = 489 $(M+H)^+$.
11		ácido 2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,15 – 1,18 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,58 – 1,60 (m, 2H), 4,30 (q, 2H), 6,73 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 – 7,25 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,58 – 7,66 (m, 4H), 8,08 (dd, 1H), 9,04 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,33 min; MS (ESIPos) m/z = 505 $(M+H)^+$.
12		ácido 2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]be	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,18 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (m, 11H).

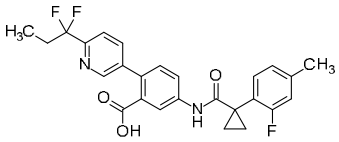
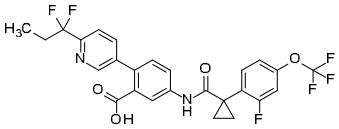
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nzoico	LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,62 mins; MS (ESIPos): m/z = 490,4 $(M+H)^+$.
13		ácido 2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,83 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 – 7,81 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 1,65 – 1,60 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,23 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,98 min, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.
14		ácido 2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,84 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,59 – 1,52 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,14 – 1,09 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 3,75 min, MS (ESIpos): m/z = 436,1 $(M+H)^+$.

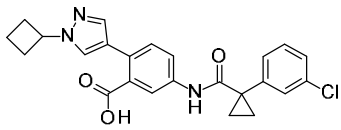
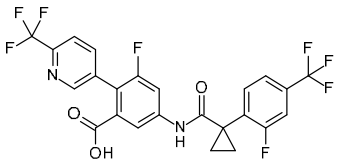
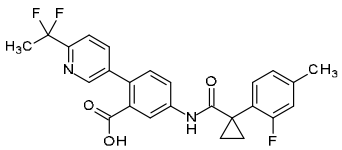
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
15		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,96 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,66 (q, J = 11,4 Hz, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,30 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,68 mins; MS (ESIPos) m/z = 516,0 $(M+H)^+$.
16		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,98 (br s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,58 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,48 min, MS (ESIpos): m/z = 502,0 $(M+H)^+$.
17		ácido 2-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]be	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,25 (m, 11H). LCMS (Método Analítico D): Rt

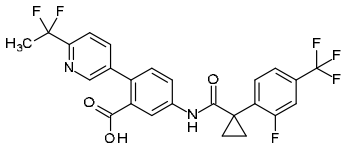
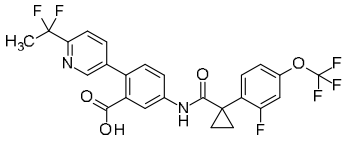
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nzoico	= 4,58 mins; MS (ESIPos): m/z = 490,05 $(M+H)^+$.
18		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(5-metilpiridin-2-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,12 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 3H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,48 -7,46 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,24 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 3,74 min, MS (ESIpos): m/z = 459,0 $(M+H)^+$.
19		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(6-metilpiridin-3-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ [ppm] 12,86 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 2,50 mins; MS (ESIPos) m/z = 459,1 $(M+H)^+$.
20		ácido 5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[6-(1,1-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,00 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4

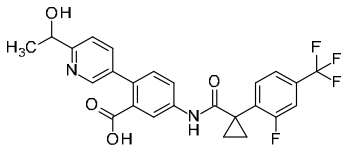
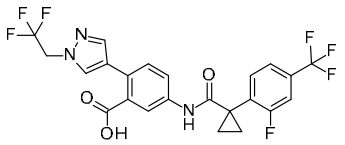
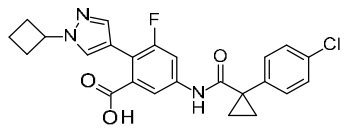
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		difluoropropil)piridin-3-il]benzoico	Hz, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 2,44 – 2,26 (m, 2H), 1,54 – 1,48 (m, 2H), 1,22 – 1,14 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,74 min, MS (ESIpos): m/z = 473,1 $(M+H)^+$.
21		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 3H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,43 – 2,27 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H), 1,31 – 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,67 min, MS (ESIpos): m/z = 505,65 $(M+H)^+$.
22		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 – 7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 2,43 – 2,27 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,25 – 1,14 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,02 min, MS (ESIpos): m/z = 521,4 $(M+H)^+$.

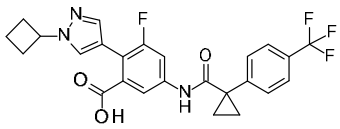
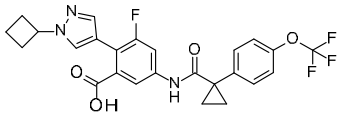
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
23		ácido 5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,95 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,6, 2,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 1H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,61 min, MS (ESIpos): m/z = 473,05 $(M+H)^+$.
24		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,95 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,22 – 1,14 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,79 min, MS (ESIpos): m/z = 489,05 $(M+H)^+$.
25		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,09 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 –

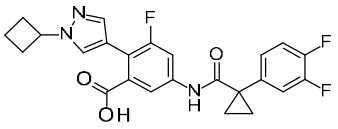
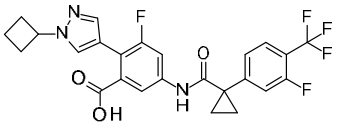
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	7,28 (m, 1H), 7,04 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,13 – 1,08 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,59 min, MS (ESIpos): m/z = 452,1 $(M+H)^+$.
26		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,97 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,09 – 6,98 (m, 2H), 2,42 – 2,28 (m, 5H), 1,63 – 1,51 (m, 2H), 1,17 – 1,09 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,81 min, MS (ESIpos): m/z = 469,1 $(M+H)^+$.
27		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,01 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,61 – 8,49 (m, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 2H), 1,26 – 1,17 (m,

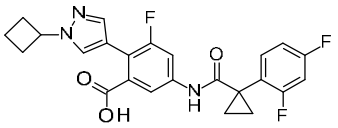
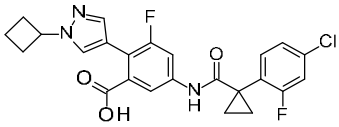
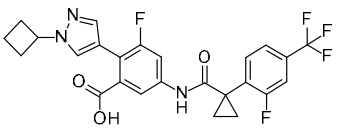
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 4,04 min, MS (ESIpos): m/z = 539,1 $(M+H)^+$.
28		ácido 5-({[1-(3-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,14 – 1,17 (m, 2H), 1,45 – 1,48 (m, 2H), 1,72 – 1,82 (m, 2H), 2,32 – 2,41 (m, 2H), 2,42 – 2,50 (m, 2H), 4,80 (quint, 1H), 7,33 – 7,39 (m, 4H), 7,42 – 7,43 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (s, br, 1H), 7,96 (d, 1H), 9,31 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,20 min; MS (ESIPos) m/z = 436 $(M+H)^+$.
29		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,22 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 2H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,70 – 1,68 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,76 min, MS (ESIpos) m/z = 530,95 $(M+H)^+$.
30		ácido 2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopr	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 1H), 7,97 – 7,81 (m, 2H), 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,42 – 7,23

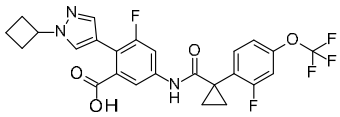
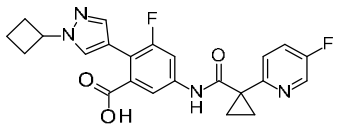
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		opil]carbonil}amino)benzoico	(m, 2H), 7,09 – 6,95 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,19 – 1,04 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,63 mins, MS (ESIPos): m/z = 455 $(M+H)^+$.
31		ácido 2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,27 (s, 1H), 8,58 – 8,49 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,75 – 7,56 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 2H), 1,30 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,80 mins, MS (ESIPos): m/z = 509 $(M+H)^+$.
32		ácido 2-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,24 (s, 1H), 8,59 – 8,50 (m, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,33 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,87 mins, MS (ESIPos): m/z = 525 $(M+H)^+$.

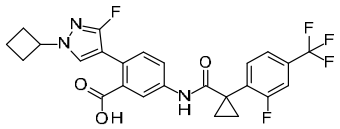
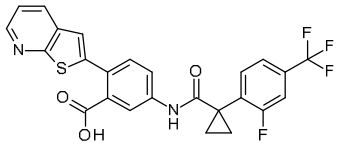
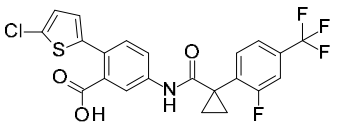
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
33		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(1-hidroxietil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,29 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 1,89 mins, MS (ESIPos): m/z = 489 $(M+H)^+$.
34		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,14 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,29 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,54 mins, MS (ESIPos): m/z = 516 $(M+H)^+$.
35		ácido 5-({[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,13 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 4H), 4,86 (m, 1H),

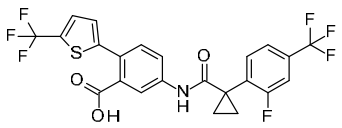
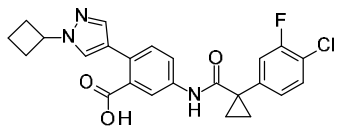
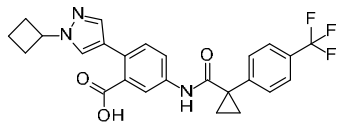
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		fluorobenzoico	2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,52 – 1,45 (m, 2H), 1,17 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,68 min, MS (ESIpos): m/z = 454,2/456,1 $(M+H)^+$.
36		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,13 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 12,7, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,58 – 1,52 (m, 2H), 1,25 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,76 min, MS (ESIpos): m/z = 488,1 $(M+H)^+$.
37		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,17 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 12,7, 1,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,86 – 1,66 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H).

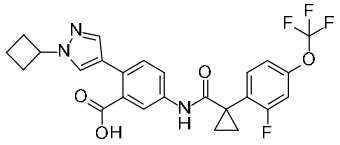
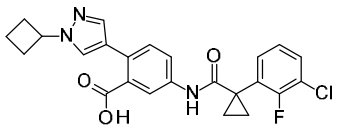
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,84 min, MS (ESIpos): m/z = 504,1 $(M+H)^+$.
38		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,17 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 2H), 1,51 – 1,47 (m, 2H), 1,20 – 1,14 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,53 min, MS (ESIpos): m/z = 456,2 $(M+H)^+$.
39		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,20 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 2H), 1,58 – 1,53 (m, 2H), 1,30 – 1,25 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,81 min, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.

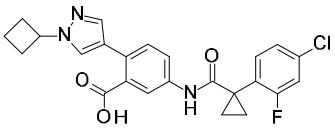
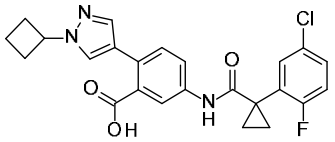
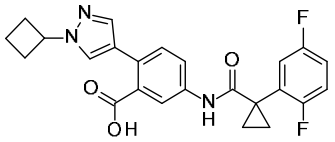
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
40		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,12 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,60 – 1,56 (m, 2H), 1,18 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,45 min, MS (ESIpos): m/z = 456,2 $(M+H)^+$.
41		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,13 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,62 – 1,56 (m, 2H), 1,19 – 1,14 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,67 min, MS (ESIpos): m/z = 472,1/474,1 $(M+H)^+$.
42		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 – 7,58 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 4H), 1,88 –

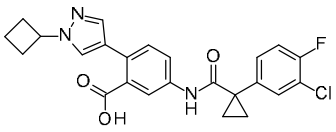
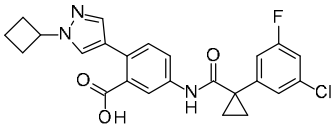
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,33 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,77 min, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.
43		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,14 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,04 min, MS (ESIpos): m/z = 522,05 $(M+H)^+$.
44		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,18 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,54 – 1,48 (m, 2H), 1,38 – 1,29 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,04 min, MS (ESIpos): m/z =

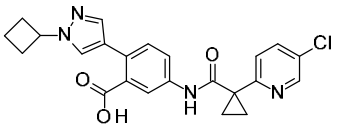
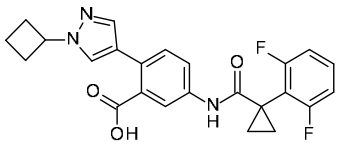
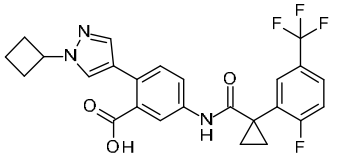
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			439,2 $(M+H)^+$.
45		ácido 2-(1-ciclobutil-3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,26 (m, 2H), 1,60 – 1,64 (m, 2H), 1,70 – 1,80 (m, 2H), 2,30 – 2,46 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,59 – 7,77 (m, 4H), 7,89 – 7,91 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 12,8 (s, br, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,32 min; MS (ESIPos) m/z = 506 $(M+H)^+$.
46		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,24 – 1,27 (m, 2H), 1,65 – 1,67 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,69 – 7,73 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,29 (s, 1H). LCMS (Método 2): Rt = 1,26 min; MS (ESIPos) m/z = 501 $(M+H)^+$.
47		ácido 2-(5-cloro-2-tienil)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,22 – 1,25 (m, 2H), 1,62 – 1,65 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,59 – 7,61 (m, 1H), 7,67 – 7,76 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

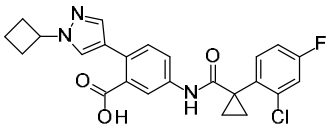
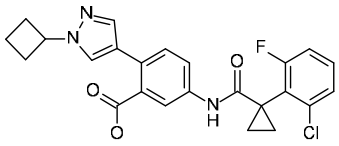
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método 1): Rt = 1,39 min; MS (ESIPos) m/z = 484 $(M+H)^+$.
48		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[5-(trifluorometil)-2-tienil]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 – 1,26 (m, 2H), 1,63 – 1,66 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,59 – 7,72 (m, 4H), 7,77 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,43 min; MS (ESIPos) m/z = 518 $(M+H)^+$.
49		ácido 5-({[1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,15 – 1,18 (m, 2H), 1,47 – 1,50 (m, 2H), 1,70 – 1,80 (m, 2H), 2,31 – 2,38 (m, 2H), 2,40 – 2,48 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,19 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,21 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
50		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}ca	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,18 – 1,21 (m, 2H), 1,51 – 1,54 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 2H), 2,32 – 2,37 (m, 2H), 2,37 – 2,48 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,58 – 7,60

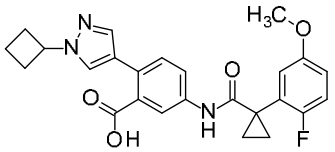
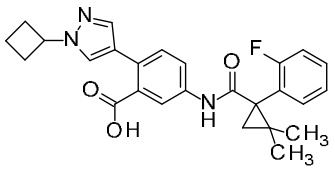
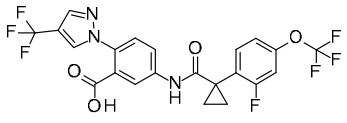
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		rbonil)amino]benzoico	(m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,68 – 7,72 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,23 min; MS (ESIPos) m/z = 470 $(M+H)^+$.
51		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,16 – 1,19 (m, 2H), 1,58 – 1,61 (m, 2H), 1,72 – 1,80 (m, 2H), 2,32 – 2,39 (m, 2H), 2,40 – 2,49 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,23 – 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,37 – 7,40 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,57 – 7,66 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,26 min; MS (ESIPos) m/z = 504 $(M+H)^+$.
52		ácido 5-({[1-(3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,16 – 1,19 (m, 2H), 1,59 – 1,62 (m, 2H), 1,72 – 1,81 (m, 2H), 2,34 – 2,39 (m, 2H), 2,39 – 2,50 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,21 – 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 – 7,46 (m, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 2H), 7,61 – 7,66 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,17 min; MS (ESIPos) m/z = 454

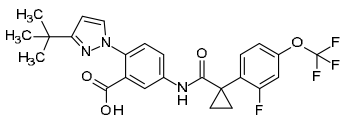
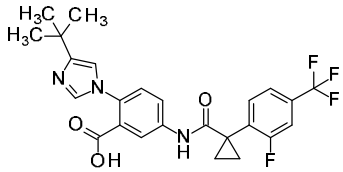
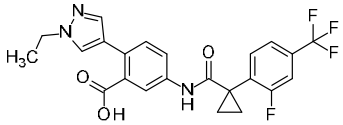
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			$(M+H)^+$.
53		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,12 – 1,14 (m, 2H), 1,55 – 1,58 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 2H), 2,31 – 2,39 (m, 2H), 2,39 – 2,49 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58 – 7,61 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,20 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
54		ácido 5-({[1-(5-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 – 1,20 (m, 2H), 1,54 – 1,57 (m, 2H), 1,70 – 1,79 (m, 2H), 2,30 – 2,38 (m, 2H), 2,40 – 2,49 (m, 2H), 4,79 (quint, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 – 7,46 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,59 – 7,61 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
55		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,5-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,15 – 1,18 (m, 2H), 1,54 – 1,56 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 2H), 2,31 – 2,37 (m, 2H),

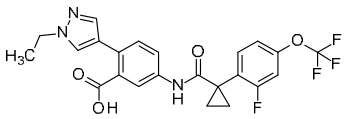
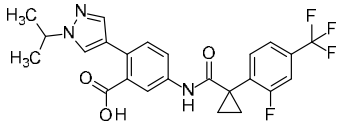
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	2,37 – 2,49 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 7,18 – 7,28 (m, 2H), 7,31 – 7,35 (m, 2H), 7,56 – 7,60 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,11 min; MS (ESIPos) m/z = 438 $(M+H)^+$.
56		ácido 5-({[1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,14 – 1,17 (m, 2H), 1,46 – 1,49 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,34 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,50 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 7,35 – 7,45 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,21 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
57		ácido 5-({[1-(3-cloro-5-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,19 – 1,22 (m, 2H), 1,47 – 1,50 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,35 – 2,49 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 7,23 – 7,27 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,35 – 7,38 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,22 min; MS (ESIPos) m/z = 454

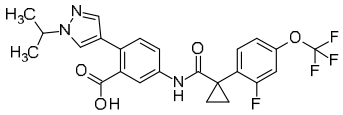
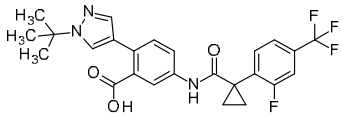
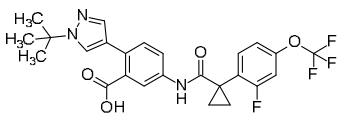
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			$(M+H)^+$.
58		ácido 5-({[1-(5-cloropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,35 – 1,38 (m, 2H), 1,51 – 1,53 (m, 2H), 1,73 – 1,82 (m, 2H), 2,33 – 2,49 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,86 -7,89 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,1 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,07 min; MS (ESIPos) m/z = 437 $(M+H)^+$.
59		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,15 – 1,18 (m, 2H), 1,69 – 1,72 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,49 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 7,08 – 7,14 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,41 – 7,49 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,11 min; MS (ESIPos) m/z = 438 $(M+H)^+$.
60		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fe	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 – 1,26 (m, 2H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 1,72 – 1,80 (m, 2H), 2,33 – 2,49 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45

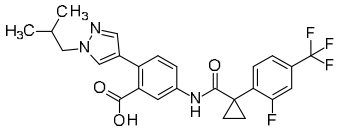
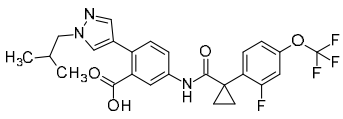
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	(m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,78 – 7,82 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,23 min; MS (ESIPos) m/z = 488 $(M+H)^+$.
61		ácido 5-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	LCMS (Método 1): Rt = 1,16 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
62		ácido 5-({[1-(2-cloro-6-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,11 – 1,14 (m, 2H), 1,61 – 1,64 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,34 – 2,42 (m, 2H), 2,42 – 2,49 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.

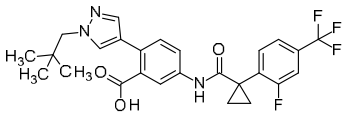
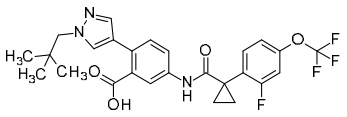
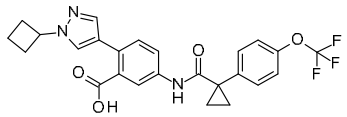
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
63		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,13 – 1,16 (m, 2H), 1,52 – 1,55 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 2,33 – 2,42 (m, 2H), 2,42 – 2,49 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,12 min; MS (ESIPos): m/z = 450 $[M+H]^+$
64		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0,96 (s, 3H), 0,99 (d, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,66 (d, 1H), 1,72 – 1,81 (m, 2H), 2,32 – 2,49 (m, 4H), 4,81 (quint, 1H), 7,15 – 7,22 (m, 2H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 – 7,71 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,22 min; MS (ESIPos) m/z = 448 $(M+H)^+$.
65		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}c	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,18 – 1,23 (m, 2H), 1,62 – 1,64 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H),

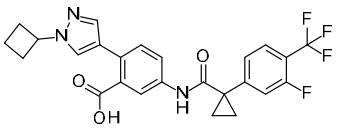
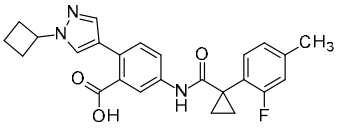
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		arbonil)amino]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoico	7,61 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). LCMS (Método 2): Rt = 1,31 min; MS (ESIPos) m/z = 518 $(M+H)^+$.
66		ácido 2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,17 – 1,21 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,60 – 1,63 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 9,17 (s, 1H). LCMS (Método 2): Rt = 1,37 min; MS (ESIPos) m/z = 506 $(M+H)^+$.
67		ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	LCMS (método 2): Rt = 1,04 min; MS (ESIPos) m/z = 490 $(M+H)^+$.
68		ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fe	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,91 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,5

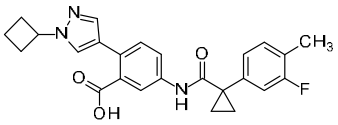
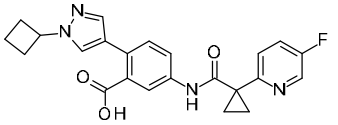
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		nil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,28 – 1,15 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,34 min, MS (ESIpos): m/z = 462,1 $(M+H)^+$.
69		ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,91 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,42 min, MS (ESIpos): m/z = 478,1 $(M+H)^+$.
70		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,48 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,27 – 1,16 (m, 2H).

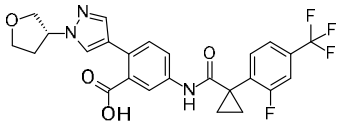
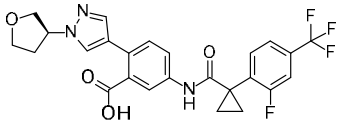
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,48 min, MS (ESIpos): m/z = 476,1 $(M+H)^+$.
71		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,92 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 4,48 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,23 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,56 min, MS (ESIpos): m/z = 492,1 $(M+H)^+$.
72		ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,98 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,28 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,65 min, MS (ESIpos): m/z = 490,1 $(M+H)^+$.
73		ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66

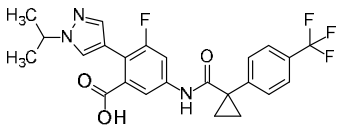
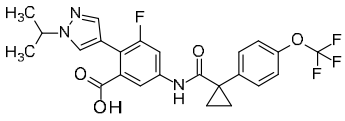
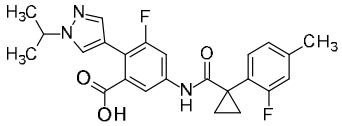
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	(dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 1,62 – 1,57 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,25 – 1,09 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,72 min, MS (ESIpos): m/z = 506,2 $(M+H)^+$.
74		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,90 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,52 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,29 – 1,13 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,76 min, MS (ESIpos): m/z = 490,1 $(M+H)^+$.
75		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,88 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 3,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 1H), 1,68 – 1,53 (m, 2H),

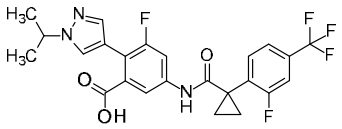
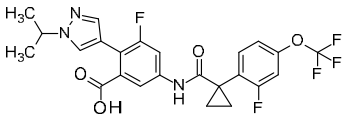
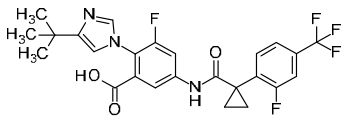
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			1,25 – 1,10 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,73 min, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.
76		ácido 2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,92 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,27 – 1,16 (m, 2H), 0,91 (s, 9H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,24 min, MS (ESIpos): m/z = 504,1 $(M+H)^+$.
77		ácido 2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,91 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 2H), 1,24 – 1,13 (m, 2H), 0,91 (s, 9H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,67 min, MS (ESIpos): m/z = 520,1 $(M+H)^+$.
78		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,92 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,92 (d, J = 0,6 Hz, 1H),

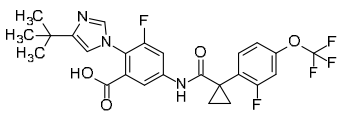
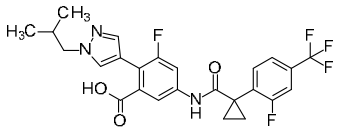
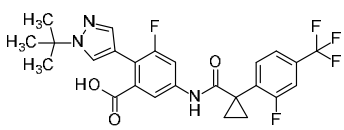
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		pirazol-4-il)-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 4H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,68 min, MS (ESIpos): m/z = 486,1 $(M+H)^+$.
79		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,88 – 4,76 (m, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 4H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,12 min, MS (ESIpos): m/z = 488,1 $(M+H)^+$.
80		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}ami	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,90 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H),

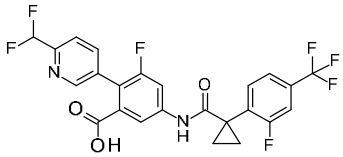
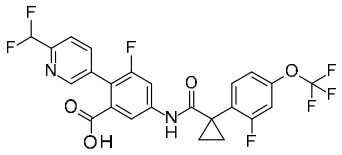
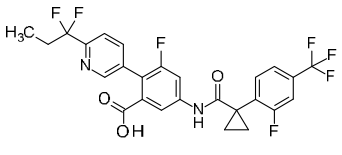
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		no)benzoico	7,05 – 7,02 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 2,48 – 2,34 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,15 – 1,03 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,42 min, MS (ESIpos): m/z = 434,2 $(M+H)^+$.
81		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(3-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,10 – 1,12 (m, 2H), 1,43 – 1,45 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,31 – 2,50 (m, 4H), 4,80 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1. 20 min; MS (ESIPos) m/z = 434 $(M+H)^+$.
82		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,98 (s, 1H), 8,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 8,8, 3,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 4H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,40 – 1,28 (m, 2H).

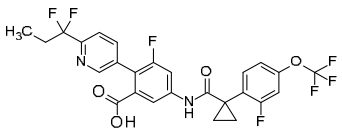
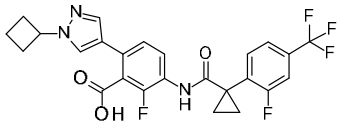
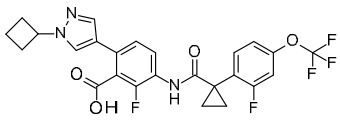
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			LCMS (Método Analítico E): Rt = 2,83 mins, MS (ESIpos) m/z=421,2 $(M+H)^+$.
83		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,94 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,06 – 4,94 (m, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,67 – 1,56 (m, 2H), 1,29 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,27 min, MS (ESIpos): m/z = 504,2 $(M+H)^+$.
84		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 – 7,52 (m, 6H), 7,43 – 7,28 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,65 – 1,57 (m, 2H), 1,23 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt=1,91 mins, MS (ESIPos): m/z=504 $(M+H)^+$.

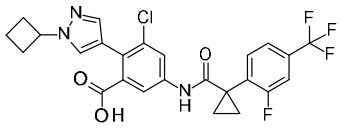
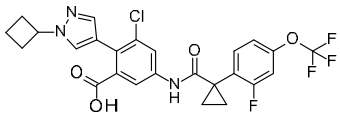
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
85		ácido 3-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,16 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 3H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 4,53 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,59 – 1,53 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,26 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,08 min, MS (ESIpos): m/z = 476,05 $(M+H)^+$.
86		ácido 3-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,13 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,62 – 4,42 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,24 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,08 min, MS (ESIpos): m/z = 492 $(M+H)^+$.
87		ácido 3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,11 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 12,9, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 4,52 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7

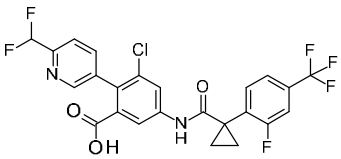
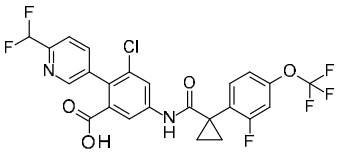
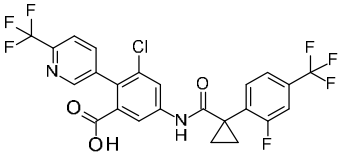
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			Hz, 6H), 1,17 – 1,06 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,47 mins, MS (ESIpos) m/z=440,2 $(M+H)^+$.
88		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,14 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 3H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,53 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,29 – 1,22 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,08 min, MS (ESIpos): m/z = 494,05 $(M+H)^+$.
89		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,14 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 12,9, 2,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,43 (m, 1H), 1,67 – 1,59 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,25 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,05 min, MS (ESIpos): m/z = 510 $(M+H)^+$.
90		ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 – 7,66

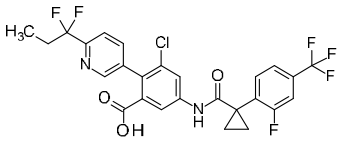
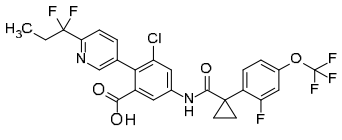
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	(m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,33 – 1,29 (m, 2H), 1,28 (s, 9H) LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,14 mins, MS (ESIPos) m/z = 508,05 $(M+H)^+$.
91		ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,63 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 2H), 7,70 – 7,56 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 10,4, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,30 – 1,22 (m, 2H) LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,27 mins; MS (ESIPos) m/z = 524,15 $(M+H)^+$.
92		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0,84 (d, 6H), 1,23 – 1,26 (m, 2H), 1,63 – 1,66 (m, 2H), 2,05 – 2,14 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 4H), 9,26 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,32 min; MS (ESIPos) m/z = 508 $(M+H)^+$.
93		ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 – 1,26 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,63 – 1,66 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,60 - 7,75 (m,

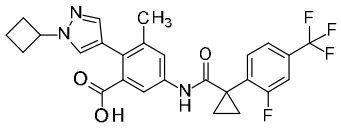
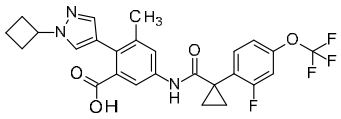
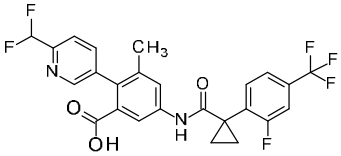
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	5H), 7,87 (s, 1H), 9,24 (s, 1H). LCMS (Método 1): Rt = 1,32 min; MS (ESIPos) m/z = 508 $(M+H)^+$.
94		ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,11 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 – 7,86 (m, 3H), 7,80 – 7,57 (m, 4H), 7,01 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,36 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,79 min, MS (ESIpos): m/z = 513,0 $(M+H)^+$.
95		ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,30 – 1,20 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,88 min, MS (ESIpos): m/z = 529,0 $(M+H)^+$.
96		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 3H), 7,73 – 7,60 (m, 4H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 1,70 – 1,67 (m, 2H), 1,31 –

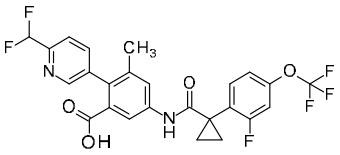
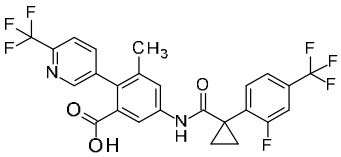
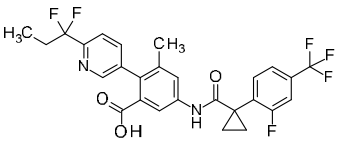
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	1,26 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,80 min, MS (ESIpos): m/z = 541,20 $(M+H)^+$.
97		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,37 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,24 – 1,17 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,85 min, MS (ESIpos): m/z = 557,15 $(M+H)^+$.
98		ácido 6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,75 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 – 7,53 (m, 4H), 7,44 – 7,24 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 4H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,29 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,63 min, MS (ESIpos): m/z = 506,0 $(M+H)^+$.
99		ácido 6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-[({1-[2-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,74 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 2H), 7,47 – 7,34 (m, 2H),

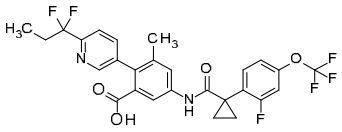
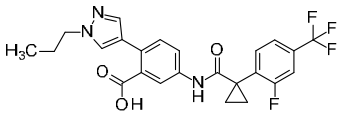
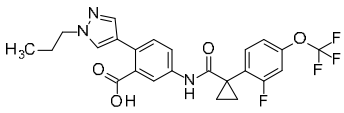
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	7,33 – 7,21 (m, 2H), 4,93 – 4,77 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 4H), 1,89 – 1,73 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H), 1,26 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,68 min, MS (ESIpos): m/z = 522,4 $(M+H)^+$.
100		ácido 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,47 – 2,29 (m, 4H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,33 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,88 min, MS (ESIpos): m/z = 522,0/ 524,0 $(M+H)^+$.
101		ácido 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,18 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,48 – 2,30 (m, 4H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,26 – 1,15 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,94 min, MS (ESIpos): m/z = 538,0/540,0 $(M+H)^+$.

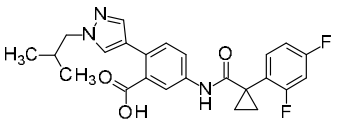
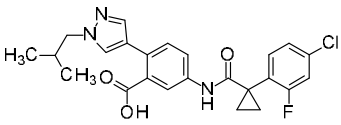
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
102		ácido 3-cloro-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,11 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,01 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 1,69 – 1,64 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,94 min, MS (ESIpos): m/z = 529,1/531,1 $(M+H)^+$.
103		ácido 3-cloro-2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,09 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 1,26 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 4,01 min, MS (ESIpos): m/z = 545,1/547,1 $(M+H)^+$.
104		ácido 3-cloro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,43 (s, 1H), 8,60 – 8,57 (m, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,75 –

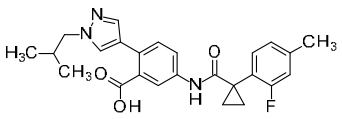
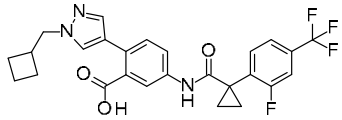
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico	7,66 (m, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,40 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Procedimientos Analíticos F) Rt = 4,16 min, MS (ESIpos): m/z = 547,0/ 548,9 $(M+H)^+$.
105		ácido 3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 3H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 2,35 (tq, J = 15,2, 7,4 Hz, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 4,25 min, MS (ESIpos): m/z = 557,1/559,1 $(M+H)^+$.
106		ácido 3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,09 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,35 (tq, J = 15,2, 7,4 Hz, 2H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,29 – 1,19 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F) Rt =

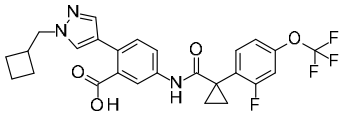
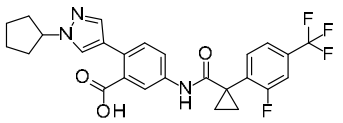
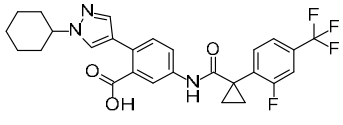
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			4,31 min, MS (ESIpos): m/z = 573,1/575,1 $(M+H)^+$.
107		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,59 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 3H), 7,64 – 7,52 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 2H), 1,26 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,71 min, MS (ESIpos): m/z = 502,45 $(M+H)^+$.
108		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12,53 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 3H), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,69 min, MS (ESIpos): m/z = 518,05 $(M+H)^+$.
109		ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,79 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 – 7,57 (m, 6H), 7,00 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,31 – 1,20 (m, 2H).

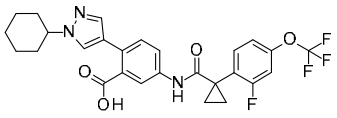
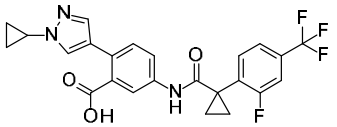
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		metilbenzoico	LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,75 min, MS (ESIpos): m/z = 509,0 $(M+H)^+$.
110		ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 – 7,55 (m, 4H), 7,45 – 6,75 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,72 – 1,50 (m, 2H), 1,31 – 1,12 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,77 min, MS (ESIpos): m/z = 525,0 $(M+H)^+$.
111		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,20 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,79 – 7,65 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,30 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,68 min, MS (ESIpos): m/z = 527,2 $(M+H)^+$.
112		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 – 7,57 (m, 6H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,29 – 1,19 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,75 min, MS (ESIpos): m/z =

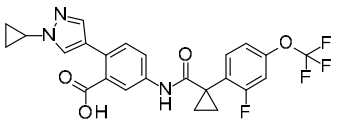
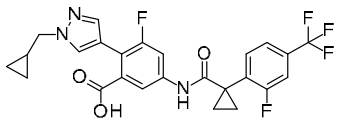
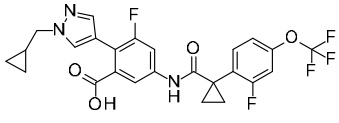
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			537,25 $(M+H)^+$.
113		ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,14 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 – 7,55 (m, 4H), 7,39 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,66 – 1,56 (m, 2H), 1,28 – 1,16 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,80 min, MS (ESIpos): m/z = 553,25 $(M+H)^+$.
114		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,89 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 – 7,55 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,31 – 1,11 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,51 min, MS (ESIpos): m/z = 476,05 $(M+H)^+$.
115		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-propil-1H-pirazol-4-	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,91 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz,

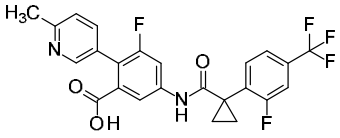
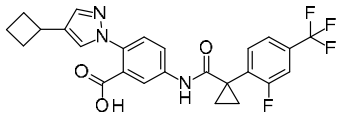
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		il)benzoico	1H), 4,06 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,79 (h, J = 7,1 Hz, 2H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,22 – 1,13 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,49 min, MS (ESIpos): m/z = 492,1 $(M+H)^+$.
116		ácido 5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,90 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 3,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,62 – 1,51 (m, 2H), 1,19 – 1,07 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H) LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,31 mins; MS (ESI) m/z = 440,3 $(M+H)^+$.
117		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,66 – 1,48

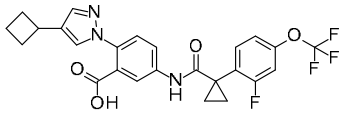
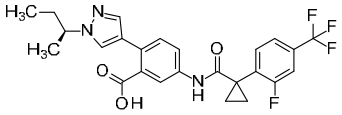
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			(m, 2H), 1,21 – 1,06 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,54 mins, MS (ESIpos) m/z=456,3 $(M+H)^+$.
118		ácido 5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,89 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,60 – 1,48 (m, 2H), 1,17 – 1,02 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,47 mins, MS (ESIpos) m/z=436,3 $(M+H)^+$.
119		ácido 2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 – 7,56 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,69 (m, 4H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,31 – 1,14 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 4,64 min, MS (ESIpos): m/z = 502,1 $(M+H)^+$.

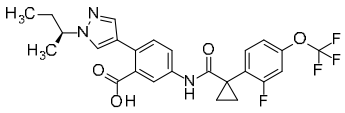
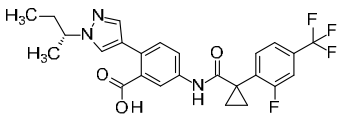
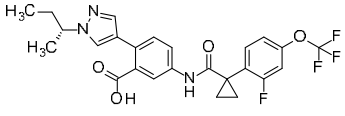
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
120		ácido 2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 – 7,56 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,90 – 1,74 (m, 4H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,24 – 1,13 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,67 min, MS (ESIpos): m/z = 518,05 $(M+H)^+$.
121		ácido 2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 4H), 1,26 – 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt=2,13 mins, MS (ESIPos): m/z=502 $(M+H)^+$.
122		ácido 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}ca	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H),

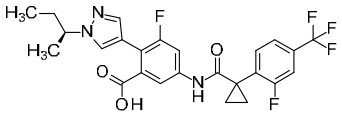
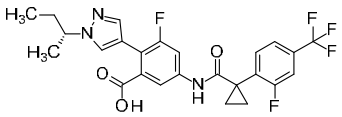
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		rbonil)amino]benzoico	4,12 (m, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 5H), 1,46 – 1,34 (m, 2H), 1,29 – 1,16 (m, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,59 min, MS (ESIpos): m/z = 516,15 $(M+H)^+$.
123		ácido 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 3H), 1,63 – 1,58 (m, 2H), 1,47 – 1,34 (m, 2H), 1,27 – 1,14 (m, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,65 min, MS (ESIpos): m/z = 532,10 $(M+H)^+$.
124		ácido 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,94 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 – 7,57 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 1,66 – 1,61 (m, 2H), 1,26 – 1,19 (m, 2H), 1,08 – 1,02 (m, 2H), 0,99 – 0,94 (m, 2H). LCMS (Método Analítico A) Rt =

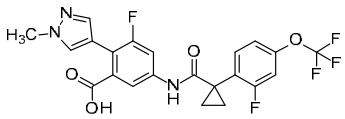
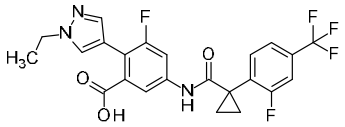
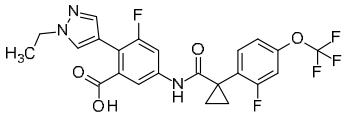
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			4,24 min, MS (ESIpos): m/z = 474,05 $(M+H)^+$.
125		ácido 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,94 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,22 – 1,16 (m, 2H), 1,08 – 1,02 (m, 2H), 0,99 – 0,94 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,30 min, MS (ESIpos): m/z = 490,05 $(M+H)^+$.
126		ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,16 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 – 7,55 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 4,00 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,38 – 1,14 (m, 3H), 0,62 – 0,45 (m, 2H), 0,42 – 0,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,04 min, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.
127		ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)f	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,11 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,4

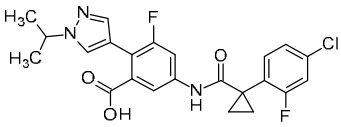
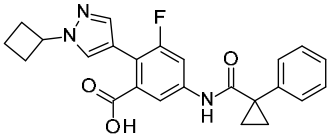
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		enil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	Hz, 1H), 4,00 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 2H), 1,30 – 1,14 (m, 3H), 0,60 – 0,47 (m, 2H), 0,42 – 0,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 5,05 min, MS (ESIpos): m/z = 522,1 $(M+H)^+$.
128		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(6-metilpiridin-3-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,30 – 1,21 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 2,07 mins, MS (ESIpos): m/z = 477 $(M+H)^+$.
129		ácido 2-(4-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,98 – 1,78 (m, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 2H), 1,30 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,87 mins; m/z (ESIPos) = 488,3

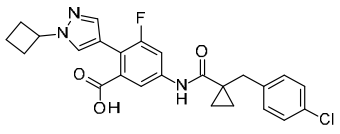
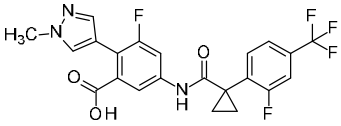
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			$(M+H)^+$.
130		ácido 2-(4-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,30 – 1,11 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,94 mins; m/z (ESIPos) = 504,3 $(M+H)^+$.
131		ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,93 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 3H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27 – 1,18 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,43 min, MS (ESIpos): m/z = 490,1 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
132		ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,92 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 – 1,14 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,49 min, MS (ESIpos): m/z = 506,10 $(M+H)^+$.
133		ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 1H), 1,85 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 – 1,14 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,62 mins, MS (ESIpos): m/z = 490,2 $(M+H)^+$.
134		ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 4H), 7,62 –

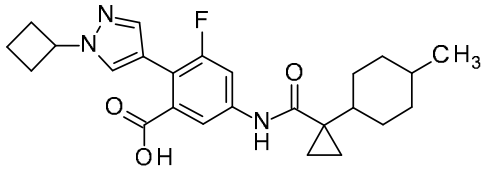
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
		[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 1,85 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 – 1,18 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,69 mins, MS (ESIpos): m/z = 506,2 $(M+H)^+$.
135		ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 2H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,76 min, MS (ESIpos): m/z = 508,1 $(M+H)^+$.
136		ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 2H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,76 min, MS (ESIpos): m/z = 508,1 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
137		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,14 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,65 – 1,60 (m, 2H), 1,25 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,25 min; MS (ESIpos) m/z = 482,1 $(M+H)^+$.
138		ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ [ppm] 13,15 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,63 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 – 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,28 – 1,23 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,24 min; MS (ESIpos): m/z = 480,1 $(M+H)^+$.
139		ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ [ppm] 13,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,65 – 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,23 – 1,19 (m,

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,30 min; MS (ESIpos): m/z = 496,1 $(M+H)^+$.
140		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluoro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 12,9, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,53 (hept, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,62 - 1,58 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,20 - 1,16 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,37 min, MS (ESIpos): m/z = 460,05 $(M+H)^+$.
141		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-{[(1-fenilciclopropil)carbonil]amino}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 1H), 2,49 – 2,43 (m, 2H), 2,42 – 2,33 (m, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,17 – 1,01 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 3,38 min, MS (ESIPos): m/z= 420,3 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
142		ácido 5-({[1-(4-clorobencil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 12,7, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 4,99 – 4,71 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 2,42 – 2,33 (m, 2H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,28 – 1,15 (m, 2H), 0,92 – 0,78 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 3,61 min, MS (ESIPos): m/z= 468,2 $(M+H)^+$.
143		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,16 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,63 – 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,69 – 1,62 (m, 2H), 1,28 – 1,22 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,20 min; MS (ESIpos) m/z = 466,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144: ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(4-metilciclohexil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico, como una mezcla 8:2 de diastereoisómeros

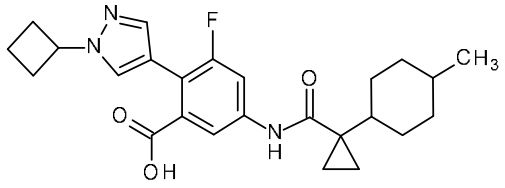


Se añadió LiOH (80 mg, 1,90 mmol) en 2:1 de THF/agua (3,9 mL) a 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(4-metilciclohexil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de etilo (como una mezcla 2:1 de diastereoisómeros mayor : menor; **Int 251A**, 178 mg, 0,38 mmol) y la solución resultante se calentó a 60 ºC durante 16 horas. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de hidróxido de litio 2M. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de litio 2M, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método A) proporcionando el compuesto del título (como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros mayor/menor, 66 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. Se desconoce la estereoquímica de los diastereoisómeros mayor y menor.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,15 (m, 1H), 9,72 – 9,60 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 2,47 - 2,45 (m, 2H), 2,41 – 2,35 (m, 2H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,55 – 1,37 (m, 5H), 1,34 – 1,22 (m, 2H), 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 5H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).

LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,03 mins, MS (ESIpos) m/z=440,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145: ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(4-metilciclohexil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico, como un único diastereoisómero desconocido



Se añadió LiOH (80 mg, 1,90 mmol) en 2:1 de THF/agua (3,9 mL) a 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(4-metilciclohexil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de etilo (como una mezcla 2:1

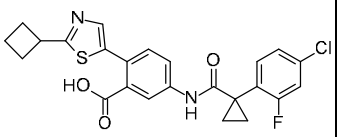
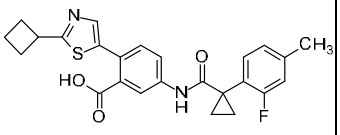
de diastereoisómeros mayor : menor; **Int 251A**, 178 mg, 0,38 mmol) y la solución resultante se calentó a 60 ºC durante 16 horas. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de hidróxido de litio 2M. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de litio 2M, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método A) proporcionando el compuesto del título (como el diastereoisómero menor de la mezcla de reacción; 4,7 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blanco. Se desconoce la estereoquímica del compuesto del título.

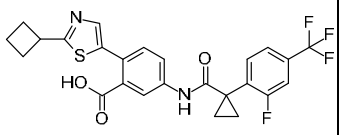
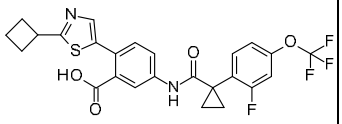
RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,15 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 12,8, 1,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,93 – 4,81 (m, 1H), 2,49 – 2,46 (m, 2H), 2,43 – 2,37 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 5H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 1,11 – 1,01 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 4H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,72 – 0,68 (m, 2H).

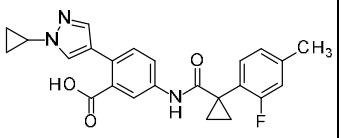
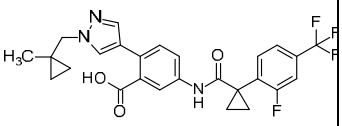
LCMS (Método Analítico D): Rt = 5,05 mins, MS (ESIpos) m/z=440,15 $(M+H)^+$.

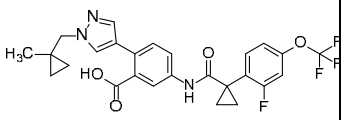
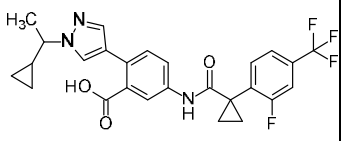
De forma análoga al ejemplo **2**, se prepararon los siguientes ejemplos usando los ésteres correspondientes como material de partida calentando de las mezclas de reacción entre 40 ºC y 80 ºC y usando THF en agua o MeOH en agua como mezclas de disolventes.

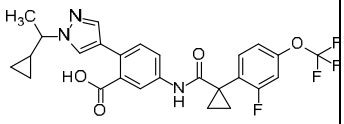
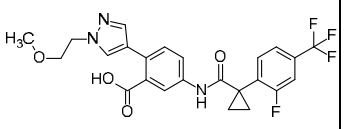
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos

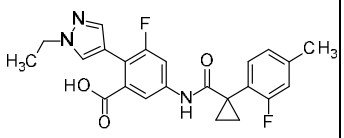
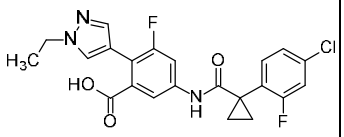
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
146		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,67 – 1,50 (m, 2H), 1,25 – 1,10 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,79 mins; MS (ESIPos): m/z = 471,2 $(M+H)^+$.
147		ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,05 – 7,03 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,17 – 1,05 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,73 min; MS (ESIPos): m/z = 451,2 $[M+H]^+$

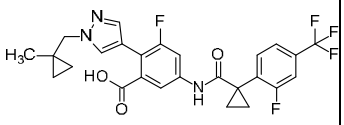
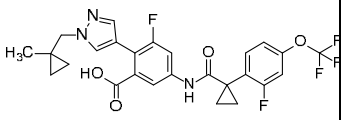
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
148		ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,10 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,30 – 1,18 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,89 min; MS (ESIPos): m/z = 505,3 $[M+H]^+$
149		ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,33 – 2,21 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,27 – 1,14 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,96 mins; MS (ESIPos): m/z = 521,2 $(M+H)^+$.

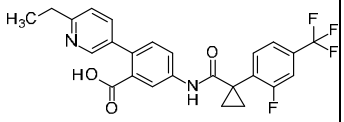
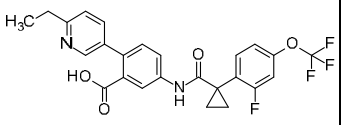
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
150		ácido 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8,89 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,13 – 1,07 (m, 2H), 1,07 – 1,02 (m, 2H), 0,99 – 0,94 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D) Rt = 4,14 min, MS (ESIpos): m/z = 420,15 $(M+H)^+$.
151		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,95 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 3H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 2H), 1,31 – 1,16 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,70 – 0,56 (m, 2H), 0,44 – 0,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,46 min; MS(ESIPos): m/z = 502,1 $(M+H)^+$.

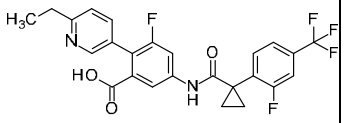
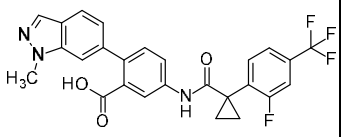
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
152		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 1,28 – 1,12 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,67 – 0,53 (m, 2H), 0,44 – 0,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 4,51 min; MS(ESIPos): m/z = 518,1 $(M+H)^+$.
153		ácido 2-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico como una mezcla 1:1 de enantiómeros	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,96 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 4H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 1,66 – 1,62 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 – 1,20 (m, 3H), 0,62 – 0,55 (m, 1H), 0,48 – 0,42 (m, 1H), 0,37 – 0,30 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 4,56 mins, MS (ESIpos): m/z = 502,15 $(M+H)^+$.

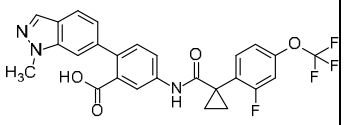
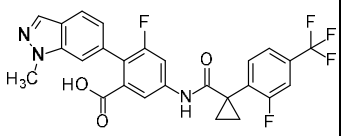
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
154		ácido 2-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico como una mezcla 1:1 de enantiómeros	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,94 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 1,63 – 1,58 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 – 1,20 (m, 1H), 1,20 – 1,17 (m, 2H), 0,61 – 0,56 (m, 1H), 0,49 – 0,41 (m, 1H), 0,36 – 0,30 (m, 2H). LCMS (Método analítico D) Rt = 4,53 mins, MS (ESIpos) m/z = 518,15 $(M+H)^+$.
155		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 4H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,67 – 1,57 (m, 2H), 1,27 – 1,15 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,24 mins, MS (ESIPos): m/z = 492 $(M+H)^+$.

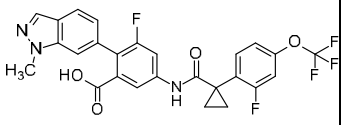
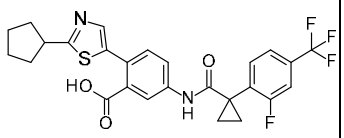
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
156		ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,09 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 1H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,60 – 1,48 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,16 – 0,97 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,30 min, MS (ESIPos): m/z = 426,3 $(M+H)^+$.
157		ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,44 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,18 – 1,15 (m, 2H). LCMS (Método analítico F) Rt = 3,37 min, MS (ESIPos): m/z = 446,2/448,2 $(M+H)^+$.

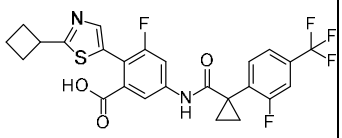
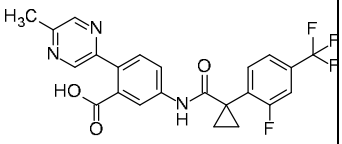
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
158		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,13 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,67 – 0,55 (m, 2H), 0,40 – 0,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,82 min; MS(ESIPos): m/z = 520,2 $(M+H)^+$.
159		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,14 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 2H), 1,31 – 1,16 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,69 – 0,53 (m, 2H), 0,42 – 0,28 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 3,90 min; MS (ESIPos): m/z = 536,3 $[M+H]^+$

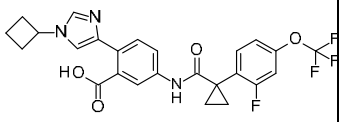
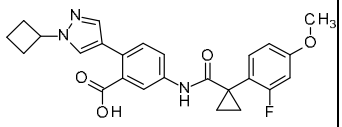
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
160		ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,88 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,77 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 5H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 2,57 min; MS(ESIPos): m/z = 473,3 $(M+H)^+$.
161		ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,41 – 8,30 (m, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 2,77 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 2,64 min; MS (ESIPos): m/z = 489,2 $[M+H]^+$

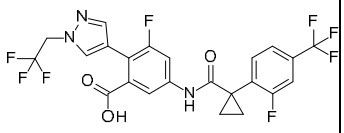
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
162		ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13,07 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,79 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 5H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 2,82 min; MS (ESIPos): m/z = 491,2 $[M+H]^+$
163		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,31 – 1,06 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,61 min, MS (ESIpos): m/z = 498,3 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
164		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,76 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,68 – 1,54 (m, 2H), 1,29 – 1,11 (m, 2H). LCMS (Procedimientos Analíticos F) Rt = 3,67 min, MS (ESIPos): m/z = 514,2 $(M+H)^+$.
165		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,31 – 1,24 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,72 min, MS (ESIpos): m/z = 516,2 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
166		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 10,3, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,27 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,79 min, MS (ESIpos): m/z = 532,2 $(M+H)^+$.
167		ácido 2-(2-ciclopentil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,22 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 2H), 1,81 – 1,55 (m, 8H), 1,30 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 4,05 mins, MS (ESIPos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
168		ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,40 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 12,3, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 2H), 2,33 – 2,20 (m, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 2H), 1,31 – 1,19 (m, 2H). LCMS (Método Analítico D): Rt = 2,35 mins, MS (ESIPos): m/z = 523 $(M+H)^+$.
169		ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(5-metilpirazin-2-il)benzoico	RMN de ^{1}H (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12,87 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,55 – 8,43 (m, 1H), 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,59 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,75 – 1,57 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F) Rt = 3,25 min, MS (ESIpos): m/z = 460,3 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
170		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico	RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,08 (s, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 4H), 1,88 – 1,70 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,24 – 1,11 (m, 2H). LCMS (Método Analítico F): Rt = 2,68 min; MS (ESIPos): m/z = 504,2 $[M+H]^+$
171		ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,05 – 1,08 (m, 2H), 1,50 – 1,53 (m, 2H), 1,71 – 1,81 (m, 2H), 2,32 – 2,46 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,81 (quint, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,62 - 7,75 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,87 (s, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1,12 min; MS (ESIPos) m/z = 450 $(M+H)^+$.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
172		ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoico.	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 – 1,27 (m, 2H), 1,64 – 1,66 (m, 2H), 5,17 (q, 2H), 7,57 – 7,72 (m, 5H), 7,77 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 13,2 (s, br, 1H). LCMS (método 1): Rt = 1. 26 min; MS (ESIPos) m/z = 534 $(M+H)^+$.

Ensayos biológicos

Los Compuestos ilustrativos se evaluaron una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaron más de una vez, los datos se informan como valores promedio, o bien como valores medianos, en donde:

- El valor promedio, también denominado "valor medio aritmético", representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces que se evalúa, y
- El valor mediano representa el número central del grupo de valores cuando estos se organizan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los Compuestos ilustrativos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medios calculados mediante el uso de conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes sintéticos.

La potencia para inhibir el receptor B1 de la bradiquinina se determinó para los

Compuestos ilustrativos de esta invención en un ensayo de movilización de calcio fluorescente basado en células. El ensayo mide la capacidad de los Compuestos ilustrativos para inhibir el aumento inducido por el agonista del receptor B1 de la bradiquinina del Ca^{2+} libre intracelular en la línea celular que expresa el receptor B1 de la bradiquinina. Específicamente, las células cargadas con indicador de calcio se preincuban en ausencia o presencia de diferentes concentraciones de Compuestos ilustrativos, seguido por la estimulación con un péptido agonista selectivo del receptor B1 de la bradiquinina. El cambio de la concentración de Ca^{2+} intracelular se controla con un lector de placa fluorescente FLIPR TETRA® (Dispositivos moleculares).

1. <u>Ensayos de flujo de calcio</u>

Ensayos de flujo de calcio (FLIPR) con células que expresan el receptor B1 de la bradiquinina humana (hB1)

Ensayo de flujo de calcio (FLIPR) con células recombinantes para el antagonista del receptor B1 de la bradiquinina, en presencia (hB1 IC_{50}) o ausencia (hB1 libre de IC_{50}) de albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA) en solución reguladora de ensayo.

La línea celular CHO-K1 que expresa el receptor B1 de la bradiquinina humana se adquiere en Euroscreen (Gosselies, Bélgica, con el nombre de referencia hB1-D1). Las células se cultivan en Mezcla de Nutriente Ham F12 (Sigma) que contiene 10% de suero bovino fetal (Sigma) y 400 µg/mL de G418 (Sigma), 5 µg/mL de puromicina (Sigma).

Notablemente, los Compuestos ilustrativos se prueban en los ensayos FLIPR en presencia (hB1 IC50) o ausencia (IC50 libre de hB1) de BSA al 0,1% en solución reguladora de ensayo, para evaluar los cambios de potencia debido a la unión a proteínas séricas de los Ejemplos de Compuestos. El efecto de BSA sobre la potencia de los antagonistas del receptor de endotelina se ha descrito en la técnica anterior (Wu-Wong, J.R. J.R. et al. (1997), JPET 281: 791-798). La enseñanza puede aplicarse de manera similar a la prueba de la potencia del antagonista del receptor B1 de la bradiquinina en los ensayos FLIPR.

Para el ensayo de flujo de calcio, se separa el 80% de células confluentes de los recipientes de cultivo con Versene (Gibco) y se siembran en placas de 384 pocillos (Cell binding Surface; Corning, NY; N.º 3683) a una densidad de 15.000 células por pocillo. Las células se siembran en un volumen de 50 µL en medio sin antibióticos y se incuban durante la noche en una atmósfera humidificada con 5% de CO_2 a 37 ºC. Al día siguiente, el medio se reemplaza con 20 µL de 5 µM de colorante Fluo-4AM (Sondas moleculares) en solución reguladora de ensayo (2,5 mM de probenicida, 1 mg/mL de ácido plurónico, 135 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1,8 mM de CaCl, 1 mM de MgCl2, 10 mM de HEPES, 5,6 mM de glucosa y gelatina al 0,05%, pH 7,4), que contiene o carece de BSA al 0,1% para la determinación de unidades de potencia compuestos como hB1 IC50 o hB1 libre de IC50, respectivamente. Las células cargadas con indicador de calcio se incuban a 37 ºC durante 2 horas. El colorante extracelular luego se elimina y cada pocillo se llena con 45 µL de solución reguladora de ensayo. Las placas celulares se mantienen en la oscuridad hasta su uso. Los Compuestos ilustrativos se someten a ensayo a 8 concentraciones por triplicado. Se realizan diluciones en serie de 10 veces en DMSO al 100% a una concentración 100 veces mayor que la concentración final, y luego se diluyen 1:10 en solución reguladora de ensayo. Al pocillo de las placas de células se añade 5 µL de cada compuesto diluido (produciendo la concentración final con 1% de DMSO), y se incuban durante 30 minutos a 28 ºC antes de añadir el agonista del receptor B1 de la bradiquinina en el instrumento FLIPR.

Las placas agonistas contienen el agonista Lys-(Des-Arg)-Bradiquinina (Bachem, Brackley) a 3,5 x EC90 en solución reguladora de ensayo con DMSO al 1%. La adición de agonista 20 µl por pocillo a la placa de ensayo se lleva a cabo en el instrumento FLIPR mientras se controla de manera continua la fluorescencia dependiente de Ca2+ a 538 nm. Se usa un antagonista péptido Lys-(Des-Arg-Leu)-Bradiquinina (Bachem, Brackley) a 20 µM para determinar la inhibición total como control.

El pico de fluorescencia se usa para determinar la respuesta al agonista obtenido en cada concentración de Compuestos ilustrativos mediante la siguiente ecuación:

% de respuesta =100*(RFU(compuesto) − RFU(control))/(RFU(DMSO) −

RFU(control))

RFU significa unidades de fluorescencia relativas.
Control significa inhibición total mediante el antagonista péptido Lys-(Des-Arg-Leu)-Bradiquinina a 20 □M.

Los valores de respuesta se grafican contra el logaritmo de las concentraciones de compuestos. Los Compuestos ilustrativos se prueban por triplicado por placa y los valores medios se grafican en Excel XLfit para determinar los valores de IC50, el porcentaje de inhibición máxima y las pendientes de Hill.

Los valores de IC_{50} de los Compuestos ilustrativos en el Ensayo de flujo de calcio (FLIPR) como se muestra en la Tabla 1 se determinaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en ausencia de BSA al 0,1% en solución reguladora de ensayo.

Ensayo de flujo de calcio (FLIPR) con fibroblastos humanos que expresan el receptor B1 de la bradiquinina (hB1 IMR-90)
El ensayo de flujo de calcio se llevó a cabo utilizando fibroblastos de pulmón fetal humano IMR-90 (American Type Culture Collection, Rockville, MD, y Coriell Institute, Camden, Nueva Jersey), que expresan el receptor B1 de la bradiquinina humana nativa después de la inducción con IL-1beta humana.

Los fibroblastos se cultivaron en medio de cultivo completo compuesto a base de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Sigma) que contiene 10% de suero bovino fetal, 4 mM de L-glutamina y 1% de aminoácidos no esenciales. Las células se mantuvieron en una atmósfera humidificada con 5% de CO_2 a 37 ºC y se subcultivaron en una proporción de 1:3, día por medio.

Para el ensayo, los fibroblastos IMR-90 se recogieron usando TrypLE Express (GIBCO/Invitrogen) y se sembraron en placas de 384 pocillos (Corning Cellbinding Surface, Cat. 3683) a una densidad de 15.000 células/pocillo. Al día siguiente, las células se trataron con 0,35 ng/mL de IL-1beta humana en 10% de FBS/MEM durante 3 horas para regular en alza el receptor B1 de la bradiquinina.

Las células inducidas se cargaron con indicador de calcio fluorescente mediante incubación con 2,5 µM de Fluo-4/AM (Invitrogen) a 37 ºC, CO_2 al 5% durante 2 horas en presencia de 2,5 mM de probenecida en 1% de FBS/MEM. El colorante extracelular se eliminó mediante lavado con solución reguladora de ensayo (2,5 mM de probenecid y BSA al 0,1% en 20 mM de HEPES/HBSS sin bicarbonato o rojo de fenol, pH 7,5). Los Compuestos ilustrativos se sometieron a ensayo a 8 concentraciones por triplicado. Después de añadir los Compuestos ilustrativos a la placa de células e incubar durante 30 minutos a 28 ºC, se llevó a cabo en el Instrumento FLIPR la adición del agonista de Bradiquinina B1 Lys-(Des-Arg)-Bradiquinina (Bachem, Brackley) a una concentración final de EC90 mientras se monitorea continuamente la fluorescencia dependiente de Ca2+ a 538 nm. Se usó un antagonista péptido Lys-(Des-Arg-Leu)-Bradiquinina (Bachem, Brackley) a 20 µM para determinar la inhibición total como control. Los valores de IC50 se determinaron de la misma manera que se describió para el ensayo FLIPR con células recombinantes.

Tabla 1: Valores de IC_{50} de los Compuestos ilustrativos en el Ensayo de Flujo de Calcio (FLIPR) (los espacios en blanco indican que no se ha determinado el valor IC_{50} apropiado)

Ejemplo	hB1 libre de IC_{50} [nM]	hB1 IMR90 IC_{50} [nM]
1	6,5	72
2	24	44
3	18	12
4	110	3400
5	86	2700
6	210	550
7	200	1100
8	690	
9	140	320
10	18	33
11	19	25
12	1200	2900
13	110	310
14	1000	1100
15	3600	
16	2800	
17	230	100

Ejemplo	hB1 libre de IC_{50} [nM]	hB1 IMR90 IC_{50} [nM]
18	270	830
19	67	130
20	2500	1700
21	710	
22	290	
23	2400	
24	290	
25	14	5,9
26	140	130
27	33	73
28	300	460
29	13	21
30	410	
31	130	
32	190	
33	460	
34	31	
35	26	
36	6,0	14
37	20	5,6
38	22	
39	18	6,1
40	16	11
41	8,8	3,7
42	6,3	4,1
43	7,0	2,8
44	45	58
45	55	
46	58	
47	230	
48	220	
49	47	
50	62	
51	17	19
52	740	
53	32	15
54	26	22
55	280	
56	85	
57	840	
58	360	
59	1100	
60	62	
61	200	
62	89	
63	3000	

Ejemplo	hB1 libre de IC_{50} [nM]	hB1 IMR90 IC_{50} [nM]
64	1300	
65	2600	
66	2100	
67	61	41
68	36	
69	28	
70	34	49
71	47	28
72	28	
73	21	44
74	17	15
75	11	18
76	11	
77	17	13
78	300	
79	60	
80	120	
81	680	
82	2500	
83	560	
84	570	
85	71	
86	69	
87	38	
88	32	10
89	32	14
90	24	
91	20	7,6
92	29	
93	61	
94	20	
95	13	21
96	8,1	25
97	10	25
98	2700	
99	2000	
100	8,9	13
101	3,5	5,5
102	110	
103	62	
104	130	
105	17	74
106	8,4	35
107	22	36
108	14	13
109	770	

Ejemplo	hB1 libre de IC_{50} [nM]	hB1 IMR90 IC_{50} [nM]
110	580	
111	2400	
112	240	
113	120	
114	85	
115	120	
116	210	
117	56	
118	130	
119	25	
120	17	
121	18	
122	13	
123	22	
124	200	
125	170	
126	14	
127	11	
128	37	
129	620	
130	590	
131	50	
132	56	
133	59	
134	44	
135	33	
136	28	
137	70	
138	18	
139	13	
140	21	
141	2800	
142	3100	
143	78	
144	320	
145	160	
146	3,7	
147	13	
148	3,4	
149	3,2	
150	500	
151	22	
152	8,1	
153	8,7	
155	270	
160	21	

Ejemplo	hB1 libre de IC_{50} [nM]	hB1 IMR90 IC_{50} [nM]
161	15	
162	14	
164	120	
165	63	
166	24	
167	3,4	
168	3,3	
169	2100	
170	2100	
171	390	
172	30	

2. <u>Actividad inhibitoria sobre la secreción de IL-6 e IL-8 inducida por agonistas B1 de la bradiquinina en células IMR-90 humanas</u>

El efecto de los Compuestos ilustrativos sobre la secreción de las citoquinas IL-6 e IL-8 se ha investigado en la línea celular IMR-90 de fibroblastos de pulmón fetal humano. Aquí la inducción de la secreción de citoquinas fue inducida por los agonistas B1 de la bradiquinina Lys-[Des-Arg9]Bradiquinina (CAS 71800-36-7, Tocris Bioscience) y Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-Bradiquinina (CAS 126959 -88-4, Tocris Bioscience) que conduce a la activación de la vía de señalización impulsada por la Bradiquinina B1. La actividad inhibitoria de los Compuestos ilustrativos probados sobre la secreción de IL-6 e IL-8 inducida por agonistas B1 de la bradiquinina es indicativa del modo de acción antiinflamatorio prominente de los compuestos en la inflamación provocada por quinina.

Las células IMR-90 se cultivaron en medio Eagle mínimo esencial (EMEM) que contiene 2 mM de L-glutamina, 1 g/L de glucosa, 1,5 g/L de NaHCO3, 1 mM de piruvato de sodio y aminoácidos no esenciales (ATCC, 30-2003™) complementado con 10% de FBS (Biochrom, S0615) y 50 U/mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomicina (PAA, P11-010). El ensayo se realizó en EMEM y a una densidad celular de 5x10-4 células IMR-90/96 pocillos. Los Compuestos ilustrativos se diluyeron en serie en 100% de DMSO y se evaluaron en 8 concentraciones diferentes dentro del intervalo de 3 nM y 10 µM y a una concentración de DMSO final de 0,4%. Las células IMR-90 se incubaron con la concentración respectiva del compuesto durante 30 minutos. La secreción mejorada de IL-6 e IL-8 se indujo mediante la estimulación de estas células con 0,1 µM de Lys-[Des-Arg9]Bradiquinina (Tocris, catálogo N.º 3225) y 0,1 µM de

Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-Bradiquinina (Tocris, catálogo N.º 3230) durante 5 horas a 37 ºC y 5% de CO2. Además, las células se han tratado con Lys-[Des-Arg9]Bradiquinina y Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-Bradiquinina como control neutro y con 0,1% de DMSO como control del inhibidor. La cantidad de IL-6 e IL-8 en el sobrenadante se determinó usando el Human ProInflammatory Panel II (4-Plex) (MSD, K15025B) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En pocas palabras, los sobrenadantes se añadieron a las placas de ensayo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1-2 horas con agitación vigorosa a 600 rpm. Luego, se añadieron anticuerpos de detección a los sobrenadantes y se incubaron a temperatura ambiente durante 1-2 horas adicionales con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavaron tres veces con solución salina regulada con fosfato (PBS; 137 mM de NaCl, 2,7 mM de KC1, 6,5 mM de Na2HP04, 1,7 mM de KH2P04) que contiene 0,05% de Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781) y se detectó electroquimioluminiscencia usando el Lector de placas MSD Sector Imager 6000. La viabilidad celular se midió usando el Ensayo Luminiscente CellTiter-Glo (Promega, G7571) siguiendo el protocolo del fabricante. En pocas palabras, el reactivo CellTiter-Glo se diluyó con PBS (1:1) y se añadió directamente a las células. Después de incubar y agitar durante 10 minutos se midió la señal luminiscente que es proporcional a la cantidad de ATP presente.

El efecto del compuesto sobre la cantidad de citoquina secretada se calculó como 100 / (concentración de citoquina medida de control neutral-concentración de citoquina medida de control de inhibidor)*(concentración de citoquina medida de dosis de compuesto-concentración de citoquina medida de control inhibidor). Los valores de IC_{50} se determinan usando ajuste de parámetro 4.

La viabilidad celular se midió usando el Ensayo Luminiscente CellTiter-Glo (Promega, G7571) siguiendo el protocolo del fabricante. El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición del reactivo único (reactivo CellTiter-Glo) directamente a las células cultivadas en medio suplementado con suero. No es necesario lavar las células, eliminar el medio y múltiples etapas de pipeteo. El sistema puede detectar tan solo 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar. El formato homogéneo de adición-mezcla-medición da como resultado la lisis celular y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es

directamente proporcional al número de células presentes en cultivo. El ensayo CellTiter-Glo genera una señal luminiscente de tipo resplandor, que tiene una vida media generalmente superior a cinco horas, dependiendo del tipo de célula y del medio utilizado. La vida media prolongada elimina la necesidad de usar inyectores reactivos y proporciona flexibilidad para el procesamiento de múltiples placas en modo continuo o por lotes. El formato homogéneo único evita errores que pueden ser introducidos por otros métodos de medición ATP que requieren múltiples etapas.

Los Compuestos ilustrativos se probaron por triplicado por placa y la actividad inhibitoria se determinó según la relación entre el control inhibidor y neutral en porcentaje. Los valores IC_{50} se calcularon usando el modelo logístico de 4 parámetros.

Los Compuestos ilustrativos enumerados en la Tabla 2 no mostraron ningún efecto sobre la viabilidad celular de las células IMR-90 estimuladas. El efecto sobre la secreción de Il-6 e IL-8 se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2: Efecto en la secreción de Il-6 e IL-8. (Los espacios en blanco indican que el valor de IC_{50} apropiado es > 10 μM o sin secreción)

Ejemplo	secreción de IL-6 IC_{50} (nM)	secreción de IL-8 IC_{50} (nM)
1	149	245
2	113	303
3	47	53
5	290	483
6	443	205
29	600	489
42	70	85

3. <u>Modelo de rata con CFA in vivo</u>

Se usaron ratas macho Sprague Dawley. La hiperalgesia mecánica se indujo

inyectando 25 µL de adyuvante completo de Freund (CFA) en la superficie plantar de una pata trasera. La hiperalgesia mecánica se midió utilizando el aparato medidor a la aplicación de presión (Ugo Basile, Gemonio, Italia). En pocas palabras, se aplicó una presión de aumento lineal a un área de ~50 mm^2 del lado plantar de la pata trasera hasta que se observó una respuesta de comportamiento (retirada de la pata) o hasta que la presión alcanzó 1000 gf. La presión a la que se produjo la respuesta de comportamiento se registró como el "Umbral de retirada de la pata" (PWT). Para cada rata se determinó tanto las inyectadas con CFA como las PWT contralaterales, en cada grupo de tratamiento y en cada momento de los estudios. Los Compuestos ilustrativos se administraron por vía oral en un vehículo de dimetilsulfóxido (DMSO), polietilenglicol (PEG) y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPCD) (v/v/v = 3:20:77). Las ratas recibieron una primera dosis de 5 mL/kg de peso corporal del Compuesto ilustrativo por kg de peso corporal 1 hora antes de la inyección de CFA y una segunda dosis 24 horas después de la inyección de CFA. La prueba de hiperalgesia mecánica se realizó aproximadamente 2 horas antes de la inyección de CFA, luego 2 y 4 horas después de la segunda dosis del Compuesto ilustrativo (es decir, 26 y 28 horas después del tratamiento con CFA). Los datos se expresaron como la media ± S.D. Área bajo la curva (ABC) de PWT (que se define en la tabla 3 como "ABC del umbral de retirada de pata (ABC 0-4 horas) posterior al vehículo" con respecto al grupo de vehículos o "ABC del umbral de retirada de pata (ABC 0-4 horas) posterior al fármaco" con respecto al Compuesto ilustrativo). Los datos se analizaron realizando un ANOVA de una vía seguido de una prueba *post hoc* de Dunnett. Para valores p inferiores a 0,05, los resultados se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 3: Umbral de retirada de pata después del tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3

Ejemplo	Umbral de retirada de pata 2 horas posterior al vehículo	Dosis, por vía oral	Umbral de retirada de pata 2 horas posterior al compuesto

3	589 ± 37 gf	0,75 mg/kg	659 ± 20 gf (ns)
3	589 ± 37 gf	3 mg/kg	782 ± 50 gf (****)
3	589 ± 37 gf	15 mg/kg	812 ± 44 gf (****)
3	589 ± 37 gf	60 mg/kg	885 ± 30 gf (****)

**** p <0,001, prueba post-hoc de Dunnett, diferente del grupo del vehículo

Tabla 4: Umbral de retirada de pata después del tratamiento con el Compuesto ilustrativo 43

Ejemplo	Umbral de retirada de pata 4 horas posterior al vehículo	Dosis, por vía oral	Umbral de retirada de pata 4 horas posterior al compuesto
43	562 ± 29 gf	0,75 mg/kg	599 ± 28 gf (ns)
43	562 ± 29 gf	3 mg/kg	610 ± 21 gf (ns)
43	562 ± 29 gf	15 mg/kg	709 ± 18 gf (****)

**** p <0,001, prueba post-hoc de Dunnett, diferente del grupo del vehículo

Tabla 5: Umbral de retirada de pata después del tratamiento con el Compuesto ilustrativo 71

Ejemplo	Umbral de retirada de pata 2 horas posterior al vehículo	Dosis, por vía oral	Umbral de retirada de pata 2 horas posterior al compuesto

71	562 ± 26 gf	0,75 mg/kg	591 ± 20 gf (ns)
71	562 ± 26 gf	3 mg/kg	628 ± 17 gf (ns)
71	562 ± 26 gf	10 mg/kg	742 ± 49 gf (****)

**** p <0,001, prueba post-hoc de Dunnett, diferente del grupo del vehículo

4. <u>Modelo de rata para endometriosis, fase aguda</u>

Las ratas hembras Brown Norway (Charles-River) fueron tratadas por vía oral con el Compuesto ilustrativo 3 (dosis: 1mg/kg, 5 mg/kg, 15 mg/kg, 60 mg/kg) o vehículo solo (DMSO al 10% + solución salina regulada con fosfato (PBS) al 90%). 2 horas más tarde, bajo anestesia profunda, todos los animales se sometieron a un trasplante de 6 piezas de útero en la cavidad peritoneal. El tejido se obtuvo de animales donantes que se pretrataron con 3 µg subcutáneamente con estradiol (E2) durante 2 días para garantizar las condiciones estandarizadas del tejido del útero. Los animales se trataron una vez al día por vía oral con el Compuesto ilustrativo 3 (dosis: 1mg/kg, 5 mg/kg, 15 mg/kg, 60 mg/kg) o vehículo solo (DMSO al 10% + solución salina regulada con fosfato al 90% (PBS). 4 días después los animales se sacrificaron y los trasplantes como tejido de lesión de endometriosis subrogada se analizaron en busca de marcadores de actividad de la lesión (citoquinas inflamatorias y marcador de proliferación). Este enfoque imita la fase inflamatoria temprana de la endometriosis cerca de la menstruación.

Análisis

Para el análisis de expresión de ARN, las lesiones se escindieron. El ARN se aisló después de la homogenización de los tejidos en tiocianato de guanidinio utilizando el kit RNeasy mini (Qiagen) con digestión con ADNasa. Un microgramo de ARN se transcribió de forma inversa con hexámeros aleatorios utilizando el sistema de síntesis de primera cadena SuperScript III (Invitrogen). El análisis PCR en tiempo real de Taqman se realizó usando el sistema de PCR en

tiempo real 7900HT (Applied Biosystems). Se usaron sondas y cebadores prevalidados (Rn01514538_g1) para el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) en la rata. La proteína de unión a TATA (TBP) se usó como un gen constitutivo de referencia. Los niveles relativos del ARNm se calcularon usando el método de CT comparativo usando el software RQ-Manager (Applied Biosystems).

Para el análisis de citoquinas *ex vivo*, los animales se sacrificaron y los tejidos (lesiones de endometriosis) se congelaron a -80 ºC. Para la extracción de citoquinas , los tejidos se homogeneizaron en 300 µl de PBS que contenía una mezcla de inhibidores de proteasas utilizando el homogeneizador Precellys 24 a 5200 rpm durante 2x20 segundos. Después de la centrifugación a 13.000 U/min (Eppendorf), los sobrenadantes se analizaron para determinar los niveles de citoquinas usando Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 24-plex (ensayo Bio Rad # 171K1001M) o Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine 23-Plex (ensayo Bio Rad # M600009RDPD) de acuerdo con los protocolos del fabricante.

Resultado

El tratamiento diario de ratas en el modelo de endometriosis de 4 días con el Compuesto ilustrativo 3 disminuyó la expresión del marcador de proliferación y la expresión de citoquinas inflamatorias (Figura 1 - Figura 4). El modelo refleja el efecto sobre la inflamación aguda y la situación durante el establecimiento de nuevas lesiones. Las lesiones ya estaban adheridas al tejido peritoneal. Se observó una fuerte vascularización del tejido.

5. <u>Modelo de rata para endometriosis, fase tardía</u>

Las ratas hembras Brown Norway (Charles-River) fueron tratadas con el Compuesto ilustrativo 3 (dosis: 5 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg) o vehículo solo (DMSO al 10% + solución salina regulada con fosfato al 90% (PBS). 2 horas más tarde, bajo anestesia profunda, todos los animales se sometieron a un trasplante de 6 piezas de útero en la cavidad peritoneal. El tejido se obtuvo de animales donantes que se pretrataron con 3 µg subcutáneamente con estradiol durante 2 días para garantizar las condiciones estandarizadas del tejido del útero. Los

animales se trataron una vez al día por vía oral con el Compuesto ilustrativo 3 (dosis: 5 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg) o vehículo respectivo (DMSO al 10% + solución salina regulada con fosfato al 90% (PBS). 15 días después los animales se sacrificaron y los trasplantes como tejido de lesión de endometriosis subrogada se analizaron en busca de marcadores de actividad de la lesión (citoquinas inflamatorias). Este enfoque imita el efecto a largo plazo sobre la inflamación establecida en la endometriosis.

Análisis

Para el análisis de citoquinas *ex vivo*, los animales se sacrificaron y los tejidos (lesiones de endometriosis) se congelaron a -80 ºC. Para la extracción de citoquinas , los tejidos se homogeneizaron en 300 µl de PBS que contenía una mezcla de inhibidores de proteasas utilizando el homogeneizador Precellys 24 a 5200 rpm durante 2x20 segundos. Después de la centrifugación a 13.000 U/min (Eppendorf), los sobrenadantes se analizaron para determinar los niveles de citoquinas usando Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 24-plex (ensayo Bio Rad # 171K1001M) o Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine 23-Plex (ensayo Bio Rad # M600009RDPD) de acuerdo con los protocolos del fabricante.

Resultado

El tratamiento diario de ratas en el modelo de endometriosis de 15 días con el Compuesto ilustrativo 3 disminuyó la expresión de citoquinas inflamatorias en las lesiones (figura 5 - figura 6). Esto muestra que el tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3 reduce la actividad de la lesión inflamatoria en el modelo de endometriosis que imita la etapa de lesiones de endometriosis establecidas. En consecuencia, la irritación del tejido peritoneal altamente inervado que rodea la lesión de endometriosis mediante interleuquinas que desencadenan la sensación de dolor debe atenuarse fuertemente.

6. <u>Modelo de ratón para peritonitis</u>

Ratones negros 6 (B6) que expresan el receptor B1 humano, que carecen de los receptores B1 murinos que se generaron específicamente (B6-hBDKRB1 <tm1Arte>/N) y se emplearon para un modelo de peritonitis inducida por

tioglicolato para evaluar los efectos del antagonismo del receptor B1 de la bradiquinina en inflamación peritoneal y tráfico de leucocitos relacionado que refleja el modo de acción subyacente a la endometriosis.

Método

Los animales se trataron por vía oral con el Compuesto ilustrativo 3 (dosis: 30 mg/kg, 100 mg/kg) o vehículo respectivo (DMSO al 10% + solución salina regulada con fosfato (PBS) al 90% sola 1 hora antes de la aplicación intraperitoneal de 1 ml 4% de medio de tioglicolato (en PBS estéril, madurada durante > 4 semanas). El tratamiento con el vehículo o el Ejemplo del Compuesto 3 se repitió 3 y 24 horas después de la inducción de peritonitis. 24 horas después de la inducción de peritonitis, los animales se sacrificaron y se realizó un lavado de fluido peritoneal. El lavado resultante se analiza para la actividad de la enzima peroxidasa que refleja el número de neutrófilos activados en la cavidad peritoneal mediante el ensayo de la actividad de la peroxidasa de la siguiente manera:

El diclorhidrato de tetrametilbenzidina (TMB) se usa como sustrato de cromógeno sensible para la peroxidasa.

Para convertir TMB en diclorhidrato de TMB, se añaden 34 µl de ácido clorhídrico al 3,7% (equimolar) a 5 mg de TMB.

Luego se añade 1 ml de DMSO. Esta solución madre se añade lentamente a acetato de sodio-solución reguladora de ácido cítrico (0,1 mol/l, pH 6) en una proporción de 1:100. Se añaden 200 µl de esta solución de TMB, 40 µl de la muestra homogeneizado (solución reguladora homogenizada que contiene HTAB al 0,5% y MOPS 10 mM) y 25 µl de H_2O_2 1 mM a una placa de microtitulación para iniciar la reacción.

La reacción se detiene después de 30 minutos con 45 µl de H_2SO_4 1 N y se agita a fondo.

Los cambios en las densidades ópticas (DO) se controlan en un lector de placas ELISA a 450 nm a 25 ºCelsius frente a la mezcla de todas las soluciones sin el homogenado de muestra añadido. Los números absolutos de extinción se usan para expresar la actividad de la peroxidasa.

Resultado

El Compuesto ilustrativo 3 redujo significativamente la señal específica para el influjo de neutrófilos en el tejido inflamado en un modelo de peritonitis (figura 7). Este resultado se mostró en ratones que expresaban el receptor B1 humano, que carecían de los receptores B1 murinos que se generaron específicamente.

7. <u>Modelo de rata tratada con STZ para neuropatía diabética (dolor neuropático diabético, degeneración nerviosa inducida por diabetes)</u>

La rata diabética con estreptozotocina (STZ) es el modelo animal más ampliamente estudiado de la neuropatía diabética. Los animales desarrollan rápidamente alodinia e hiperalgesia. También se ha demostrado una reducción de la velocidad de conducción nerviosa junto con la pérdida de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENF) en biopsias en la piel de ratas STZ.

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley (~200 g). Se volvieron diabéticas por inyección intravenosa de estreptozotocina (55 mg/kg; día 0). Cuatro días después (día 4), mediante una muestra de sangre de la vena de la cola y midiendo la concentración de glucosa usando un monitor de glucosa, se confirmó la diabetes en ratas inyectadas con STZ. Solo las ratas tratadas con STZ con glucosa en plasma > 260 mg/dl se consideraron "diabéticas". El peso corporal de las ratas se registró diariamente desde el día 4 hasta el día 40. 72 animales se asignaron aleatoriamente a diferentes grupos (12 ratas por grupo).

Tratamiento del fármaco

El Compuesto ilustrativo 3 se preparó en DMSO al 10% en PBS (v/v). El compuesto se preparó a una concentración de 3, 15 y 60 mg/ml que se aplicó por vía oral (p.o.) a un volumen de dosificación de 5 ml/kg. El tratamiento se realizó a diario (dos veces al día: mañana y tarde) desde el día 4 hasta el día 40. El día en que se realizan las medidas de comportamiento, el compuesto o el vehículo se administró 60 minutos antes de la evaluación. El día en que se realizó la medición electrofisiológica, el tratamiento se realizó después de la evaluación.

Para un control positivo con respecto a la analgesia, la morfina se disolvió en NaCl al 0,9% y se administró por vía subcutánea (s.c.) a la dosis de 3 mg/kg 45 minutos antes de las pruebas.

Plan experimental:

- Día 0: inducción de diabetes mediante inyección de STZ para todos los grupos, excepto el grupo de control inyectado con el vehículo STZ
- Día 4: monitoreo de glucemia para todos los grupos e inicio del tratamiento para todos los grupos, excepto el grupo de morfina. El día 4, las ratas recibieron solo el tratamiento de la noche.
- Día 10: prueba de alodinia fría y cálida para todos los grupos. El tratamiento se administra 60 minutos antes de la evaluación. Ese día, se redujo el tiempo entre el tratamiento de la mañana y el de la noche.
- Día 21: Prueba de hiperalgesia mecánica para todos los grupos. El compuesto o vehículo se administró 60 minutos antes de la evaluación. Ese día, se redujo el tiempo entre el tratamiento de la mañana y el de la noche.
- Día 22: Finalización de ratas en el grupo de morfina.
- Día 25-26: medición de la velocidad de conducción nerviosa sensorial (SNCV). Ese día, las ratas solo recibieron el tratamiento de la noche.
- Día 39-40: medición de la velocidad de conducción nerviosa sensorial (SNCV). Ese día, las ratas solo recibieron el tratamiento de la noche.
- Día 41: biopsia de piel de todas las ratas (el procesamiento histológico y la inmunotinción de la biopsia en la piel de 7 ratas por grupo lleva aproximadamente 4 semanas).

Prueba de placa fría en el día 10

Los animales se colocaron en un cilindro de vidrio sobre una plataforma fría (0-1 ºC). La latencia antes de la primera reacción (movimiento rápido de la pata, pequeños saltos) se registró con un tiempo máximo de 30 segundos. Los resultados se pueden ver en la tabla 6.

Prueba de placa caliente en el día 10

Los animales se colocaron en un cilindro de vidrio sobre una placa caliente ajustada a 42 ºC. Se registró la latencia de la primera reacción (levantamiento de

la pata o lamido, saltos o un salto para escapar del calor). Los resultados se pueden ver en la figura 8 y en la tabla 6.

Los Compuestos ilustrativos, en particular el Compuesto ilustrativo 3, muestran efectos significativos en todos los puntos finales (caliente/frío/mecánico) del dolor neuropático.

Prueba de presión de la pata

La prueba de presión de la pata se usa para evaluar la hiperalgesia de los animales en respuesta a estímulos mecánicos nocivos. El reflejo de flexión nociceptivo se cuantificó usando el dispositivo de presión de pata Randall-Selitto (Bioseb, Francia), que aplica una fuerza mecánica que aumenta linealmente al dorso de la pata trasera de la rata. El umbral nociceptivo mecánico se define como la fuerza en gramos a la que la rata retira la pata. La presión de corte se estableció en 250 g. Los resultados se pueden ver en la tabla 6.

Mediciones electrofisiológicas (SNCV)

Se realizaron registros electrofisiológicos de SNCV usando un electromiógrafo Keypoint (EMG) (Medtronic, Francia). Las ratas se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de 60 mg/kg de clorhidrato de ketamina y 4 mg/kg de xilazina. Se registró SNCV en la cola. Los electrodos se colocaron de la siguiente manera: El electrodo de aguja de registro se insertó cerca de la base de la cola y el electrodo de aguja estimulante se colocó a unos 50 mm del electrodo de registro hacia la extremidad de la cola. Un electrodo de aguja biselada se inserta entre el dispositivo de registro y los electrodos de estimulación. El nervio caudal se estimuló con una serie de 20 pulsos (durante 0,2 ms) a una intensidad de 12,8 mA. La velocidad se expresa como m/s.

Tabla 6: Resumen del resultado en el modelo STZ el día 10 y el día 21 después del tratamiento con el Compuesto ilustrativo 3

Grupos	**Día 10**			**Día 21**	
	Peso (g)	**Latencia en placa caliente (s)**	**Latencia en placa fría (s)**	**Peso (g)**	**Presión de la pata (g)**
Vehículo/Vehículo	295	21,29	30,00	389	195
Vehículo/Vehículo	313	27,53	27,69	426	190
Vehículo/Vehículo	309	23,12	22,44	410	180
Vehículo/Vehículo	302	30,00	22,38	396	175
Vehículo/Vehículo	280	21,74	21,19	356	250
Vehículo/Vehículo	303	24,72	27,50	390	170
Vehículo/Vehículo	266	25,57	20,42	340	145
Vehículo/Vehículo	302	24,89	24,02	398	180
Vehículo/Vehículo	309	24,89	23,38	406	215
Vehículo/Vehículo	286	28,71	24,28	365	135
Vehículo/Vehículo	288	22,42	22,10	380	165
Vehículo/Vehículo	274	19,25	19,21	353	245
STZ/Vehículo	308	15,31	17,78	395	75
STZ/Vehículo	256	16,09	16,53	305	85
STZ/Vehículo	255	18,03	18,50	290	80
STZ/Vehículo	261	21,59	9,81	323	135

STZ/Vehículo	256	11,58	15,22	310	85
STZ/Vehículo	236	17,06	12,84	280	100
STZ/Vehículo	237	12,01	16,91	285	70
STZ/Vehículo	268	17,69	18,62	315	85
STZ/Vehículo	263	15,84	21,62	318	105
STZ/Vehículo	220	18,21	20,65	225	110
STZ/Vehículo	246	18,97	18,65	284	115
STZ/Vehículo	246	22,13	26,00	293	105
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	265	19,71	14,39	321	125
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	250	21,41	14,46	314	150
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	246	22,31	22,78	282	105
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	271	20,16	15,84	354	150
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	257	14,49	16,87	305	125
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	252	17,12	16,18	300	105
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	271	22,29	21,38	285	105
STZ/Ejemplo 3	223	17,89	20,52	264	115

3mg/kg					
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	248	23,35	17,93	294	140
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	265	17,89	15,23	293	125
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	249	24,72	26,66	278	100
STZ/Ejemplo 3 3mg/kg	257	21,04	23,47	293	105
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	251	21,21	22,94	307	100
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	253	17,56	18,19	308	125
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	237	30,00	23,62	288	135
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	233	23,09	18,66	282	120
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	247	23,47	20,23	306	110
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	234	19,44	19,51	273	125
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	258	28,47	23,02	300	135
STZ/Ejemplo 3 15mg/kg	235	15,88	17,08	278	110

STZ/Ejemplo 15mg/kg	3	226	24,82	24,66	235	85
STZ/Ejemplo 15mg/kg	3	246	20,31	24,25	274	105
STZ/Ejemplo 15mg/kg	3	275	27,35	20,00	333	110
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	240	24,69	15,60	323	165
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	218	21,32	17,29	241	95
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	227	18,69	19,84	295	115
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	243	21,23	14,52	303	140
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	230	28,84	13,66	300	115
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	233	18,84	22,28	270	120
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	267	30,00	24,12	312	110
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	249	23,02	21,12	289	110
STZ/Ejemplo 60mg/kg	3	221	20,56	17,48	285	115
STZ/Ejemplo	3	260	26,94	22,45	324	190

60mg/kg					
STZ/Ejemplo 3 60mg/kg	229	20,31	16,59	266	110
STZ/Ejemplo 3 60mg/kg	239	17,88	20,21	286	105

8. <u>Lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático en ratas (modelo para el dolor neuropático)</u>

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto terapéutico de los Compuestos ilustrativos, en el modelo de dolor neuropático inducido por lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático en ratas.

El principio del estudio se basa en el modelo de lesión por constricción crónica para estudiar el dolor en ratas (Dias QM et al. *An improved experimental model for peripheral neuropathy in rats*, Braz J Med Bioi Res 2013; 46:253-256; Bennett GJ and Xie YK, *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man*, Pain 1988; 33:87-107; Farghaly HS et al., *The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model, Pain Physician*, 2014; 17(2):187-195; and Deseure K and Hans GH, *Chronic Constriction Injury of the Rat's Infraorbital Nerve (IoN-CCI) to Study Trigeminal Neuropathic Pain*, J Vis Exp. 2015; (103). doi: 10.3791/53167).

Se produce una mononeuropatía periférica en ratas adultas mediante la colocación holgada de ligaduras constrictivas alrededor del nervio ciático común. El comportamiento postoperatorio de estas ratas indica que se produce hiperalgesia, alodinia y, posiblemente, dolor espontáneo (o disestesia). Las respuestas hiperalgésicas al calor radiante nocivo son evidentes en el segundo día postoperatorio y duran más de 2 meses. También están presentes las respuestas hiperalgésicas al dolor quimogénico. La presencia de alodinia se deduce de las respuestas nocifensivas evocadas al pararse en un piso de metal frío e inocuo o mediante estimulación mecánica inocua, y por la persistencia de

las ratas en mantener la pata trasera en una posición protegida. Los experimentos con este modelo animal pueden mejorar nuestra comprensión sobre los mecanismos neuronales de los trastornos de dolor neuropático en humanos (Bennett GJ and Xie YK, *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man*, Pain 1988; 33:87-107).

Tratamiento del fármaco

El Compuesto ilustrativo respectivo se pesa en un vial, se añade una pequeña cantidad de vehículo (DMSO/Agua (5/95) (v/v)) al vial hasta que la sustancia está cubierta. La suspensión se agita lentamente hasta que no se vean agregados de polvo más grandes, luego el resto del vehículo se añade por etapas bajo agitación continua hasta que se alcanza el nivel de dosis final respectivo en un volumen de dosis de 5 ml/kg de peso corporal. Se forma una suspensión homogénea bajo agitación continua. La suspensión se prepara cada semana. Las dosis del Compuesto ilustrativo que se probará, el vehículo como control negativo y Pregabalina, Duloxetina y/o Gabapentina como controles positivos se aplican a ratas macho intactas - Sprague Dawley de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 7: Esquema de dosificación

Grupo Código	Grupo Tamaño*	Tratamiento	Ruta	Nivel de dosis (mg/kg)	Dosificación Régimen	Prueba Régimen
1	N=13	Vehículo (control negativo)	vía oral	NA	Cada día: comenzando en el día de estudio 14 hasta el día 25	Prueba de Von Frey y placa fría *** prueba en Días de Estudio -1 (base), 13 (solamente inclusión FV), 14,18 y 23, 2 horas después de la dosificación AM Prueba de Hargreaves en
2	N=13	Compuesto ilustrativo (cegado)		3		
3	N=13	Compuesto ilustrativo (cegado)		15		
4	N=13	Compuesto ilustrativo (cegado)		60		

5	N=13	Pregabalina (control positivo / estándar de atención)		1 5		Días de Estudio -1 (referencia), 15, 19 y 24, **2 horas después de la dosificación AM.**
6	N=13	Duloxetina (control positivo)		3 0		
7	N=13	Morfina (control técnico positivo)	iintraperitoneal + vía oral	5	En días de prueba	Prueba de Von Frey y placa fría *** prueba en Días de Estudio -1 (referencia), 13 (solamente inclusión FV), 14, 18 y 23, **45 minutos después de la dosificación** Prueba Hargreaves en Días de Estudio -1 (línea de

Tabla 8: Esquema de tratamiento

Día de estudio	Tareas y pruebas realizadas
Días -3 y -2	1. Habituación al aparato de Von Frey.
-1	1. Mediciones de peso corporal (referencia). 2. Medidas de respuesta de Von Frey (referencia). 3. Mediciones de alodinia fría (referencia) 4. Mediciones de Hargreaves (referencia)
0	1. Operación (CCI)
7	1. Mediciones de peso corporal (todos los grupos).

13	1. Medidas de respuesta de Von Frey (Inclusión). 2. Selección del grupo
14	1. Mediciones de peso corporal (todos los grupos). 2. Administración de morfina 45 minutos antes de las pruebas de von Frey y alodinia fría. 3. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación matutina (AM)). 4. Prueba de Von Frey y alodinia fría 45 minutos después de la dosificación de morfina o 2 horas después del Compuesto ilustrativo/Dosificación matutina del vehículo. 5. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación
15	1. Administración de morfina 45 minutos antes de la prueba de Hargreaves. 2. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación AM). 3. Prueba de Hargreaves 45 minutos después de la dosificación de morfina o dos horas después de la dosificación de TI/Vehículo AM
16-17	1. Administración de vehículos y artículos de prueba dos veces al día (dos veces al día (BID) o una vez al día (QD).
18	1. Administración de morfina 45 minutos antes de las pruebas de von Frey y alodinia fría 2. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación AM). 3. Pruebas de Von Frey y alodinia fría 45 minutos después de la dosificación de morfina o 2 horas después de la dosificación de TI/Vehículo AM. 4. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación
19	1. Administración de morfina 45 mininos antes de la prueba de Hargreaves 2. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación AM). 3. Prueba de Hargreaves 45 minutos después de la dosificación de morfina o dos horas después de la dosificación de TI/Vehículo AM
20	1. Administración de vehículo y artículos de prueba dos veces al día (BID) o una vez al día (QD).
21	1. Mediciones de peso corporal (todos los grupos). 2. Administración de vehículo y artículos de prueba dos veces al día (BID) o una vez al día (QD).
22	1. Administración de vehículo y artículos de prueba dos veces al día (BID) o una vez al día (QD).

23	1. Administración de morfina 45 minutos antes de la prueba de von Frey, de alodinia fría y de Hargreaves. 2. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación AM). 3. Prueba de Von Frey, de alodinia fría y de Hargreaves 45 minutos después de la administración de morfina o 2 horas después de la dosificación de TI/Vehículo AM. 4. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación PM)
24	1. Administración de morfina 45 mininos antes de la prueba de Hargreaves 2. Administración de vehículo y artículos de prueba (dosificación AM). 3. Prueba de Hargreaves 45 minutos después de la dosificación de morfina o dos horas después de la dosificación de TI/Vehículo AM.
25	1. Administración de vehículo y artículos de prueba. 2. Finalización: - Sangrado por plasma dos horas después de la administración de TI. - Colección de órganos.

Inducción del dolor neuropático

Los animales se anestesian mediante una combinación de ketamina de sodio 35 mg/kg intraperitoneal (i.p. o IP) y xilazina HCl 8 mg/kg IP. Mientras está bajo anestesia, la rata se coloca en decúbito prono y el nervio ciático izquierdo queda expuesto en una ubicación por encima de la articulación femoral. Tres nudos flojos con material de sutura 4-0 cutgut se aplican al nervio ciático. La piel se cierra con una pinza.

Criterios de inclusión/exclusión

La selección de animales se realiza en el día 13 del postoperatorio antes de que los animales se coloquen en sus grupos experimentales. Los animales con un umbral de dolor de ≤ 15 g para una pierna operada después de la prueba de Von Frey y con un tiempo de abstinencia < referencia en respuesta a la estimulación en frío se incluyen en el estudio.

Observaciones clínicas

Los animales se observan por síntomas tóxicos/adversos continuamente durante 60 minutos posterior a la administración, con atención especial durante dos

horas después del tratamiento. A partir de allí, los animales se observan una vez al día hasta la finalización del estudio.

Peso corporal

El peso corporal se mide el Día del Estudio -1 para valores de referencia y luego nuevamente en los Días de Estudio 7, 14 y 21.

Evaluación de respuesta al dolor

Evaluación de la alodinia mecánica (Prueba de Von Frey):

La respuesta alodínica a la estimulación táctil se evalúa usando el aparato de Von Frey (Touch Test®). La rata se coloca en un recinto y se posiciona en una superficie de malla metálica, pero se le permite moverse libremente. Las cabinas de las ratas están cubiertas con celofán rojo para disminuir las perturbaciones ambientales. La prueba comienza después de un cese de la conducta exploratoria. El conjunto de monofilamentos de Von Frey proporciona una escala logarítmica aproximada de la fuerza real y una escala lineal de la intensidad percibida.

Principio de funcionamiento: Cuando la punta de una fibra de una longitud y diámetro determinados se presiona contra la piel en ángulos rectos, la fuerza de la aplicación aumenta siempre que el investigador continúe avanzando con la sonda hasta que la fibra se doble. Después de que la fibra se doble, la sonda continúa avanzando, haciendo que la fibra se doble más, pero sin aplicar fuerza adicional.

Tabla 9: Combinación de tamaños y fuerzas aplicadas

Tamaño Log^{10} de (10*fuerza (mg))	Fuerza (g)
1,65	0,008
2,36	0,02
2,44	0,04
2,83	0,07
3,22	0,16
3,61	0,40
3,84	060
4,08	1,00
4,17	1,40
4,31	2,00
4,56	4,00
4,74	6,00
4,93	8,00
5,07	10,0
5,18	15,0
5,46	26,0
5,88	60,0
6,10	100
6,45	180
6,65	300

Los roedores exhiben un reflejo de retirada de pata cuando la pata se toca inesperadamente. El Evaluador Sensorial Touch Test™ se usa en las superficies

plantares del pie de la rata. El animal indicará sensación tirando de su pata hacia atrás. La fuerza mínima necesaria para elevar el reflejo de retirada se considera y/o se designa como el valor de referencia. Para lograr la retirada de la pata, la presión aplicada a veces es superior a 60 g, lo que a menudo requiere que el investigador aplique la presión suficiente con el Von Frey para elevar realmente la pata del animal. Las disminuciones de la fuerza necesarias para inducir la retirada son indicativas de la alodinia, ya que la fuerza aplicada es un estímulo no doloroso en condiciones normales. La prueba de Von Frey se realiza en los Días de Estudio -l, 13, en los Días de Estudio 14, 18 y 23 (dos horas después de la dosificación de TI/Vehículo AM o 45 minutos después de la dosificación de morfina).

Evaluación de placa fría

Los animales se colocan en un aparato de placa fría (2±1 ºC) y se registra el momento hasta que se observa la primera respuesta. La placa fría se mide el Día de Estudio -1 para los valores de referencia y luego nuevamente en los Días de Estudio 14, 18 y 23 (dos horas posteriores a la dosificación de TI/Vehículo AM o 45 minutos posteriores la dosificación de morfina).

Medición de hiperalgesia mediante estimulación térmica (método de Hargreaves)

La hiperalgesia térmica se prueba usando el aparato de prueba plantar 37370 (UGO BASILE). Cada rata se coloca dentro de una caja de plástico (W100 x L200 x H145 mm) sobre un piso de vidrio. Un haz de luz debajo del piso apunta a la superficie plantar de la pata trasera derecha (operada). Una vez que se activa el haz de luz, se inicia el temporizador. La temperatura ascendente en la superficie hace que el animal mueva su pie. Eso detiene el temporizador. La latencia para mover el pie se registra en segundos. La intensidad de la luz se ajusta con la latencia de la pata normal en aproximadamente 12 segundos y una latencia de corte de 30 segundos. La latencia de retirada para cada animal se define como el umbral de dolor por calor. La hiperalgesia térmica se mide el Día de Estudio -1 para los valores de referencia y luego nuevamente en los Días de Estudio 15, 19 y 24 (dos horas posteriores a la dosificación de TI/Vehículo AM o 45 minutos posteriores la dosificación de morfina).

Complicación de datos

La evaluación se basa principalmente en los medios ± SEM de alodinia mecánica, mediciones de placa fría y mediciones de hiperalgesia utilizando estimulación térmica. Cada grupo de tratamiento se compara con el grupo de vehículo relevante usando pruebas estadísticas apropiadas.

Análisis estadístico

Los resultados numéricos se proporcionan como medias y desviación estándar o error estándar de la media. Los resultados se someterán a una prueba t o análisis ANOVA seguido de un análisis de contraste entre los grupos cuando sea apropiado, utilizando el software GraphPad Prism 5 o versiones más nuevas de los mismos.

9. Efectos analgésicos en el modelo SNL de dolor neuropático empleando estimulación mecánica y térmica.

El dolor neuropático es una afección dolorosa crónica severa que puede presentarse como una complicación de la diabetes, el herpes o la lesión nerviosa. Los síntomas del dolor neuropático incluyen dolor que se presenta espontáneamente y dolor que se presenta en respuesta al tacto. De hecho, incluso un toque leve puede ser una situación dolorosa para algunos pacientes. Este tipo de dolor (dolor anormal después de un toque leve o cepillado) se denomina alodinia mecánica.

El objetivo de este proyecto es probar Compuestos ilustrativos para el tratamiento del dolor neuropático crónico, como el dolor lumbar, en el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal (LNS). El modelo LNS se elige debido a su amplia aceptación como un modelo confiable y reproducible para el dolor neuropático (Kim SH y Chung JM (1992), *An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat.* Pain 50: 355-63). Después de la cirugía, el animal desarrolla un estado de dolor en una pata trasera que es similar a la condición humana. Se prueba el efecto de los tratamientos experimentales en este estado de dolor.

El dolor neuropático se induce por una fuerte ligadura de los nervios espinales L5 y L6. La alodinia mecánica se evalúa usando monofilamentos de VF y la nocicepción térmica se evalúa usando una placa fría. El día 0 (17 ± 3 días después de la cirugía de LNS), se evalúan la alodinia mecánica y la nocicepción térmica antes de la administración del artículo de prueba. Los días 0, 4 y 9, la alodinia mecánica y la nocicepción térmica se evalúan aproximadamente 2 horas posteriores a la dosificación.

Tratamiento del fármaco

El compuesto se pesa en un vial, se añade una pequeña cantidad de vehículo (DMSO/Agua (5/95) (v/v)) hasta que la sustancia está cubierta. La suspensión se

agita lentamente hasta que no se vean agregados de polvo más grandes, luego el resto del vehículo se añade por etapas bajo agitación continua hasta que se alcanza un volumen de dosis final de 5 ml/kg de peso corporal. Se forma una suspensión homogénea bajo agitación continua. La suspensión se prepara cada semana. Las dosis del Compuesto ilustrativo que se probará, el vehículo como control negativo y Pregabalina, Duloxetina y/o Gabapentina como controles positivos se aplican a ratas macho intactas - Sprague Dawley de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 10:

N.º de Grupo	Tratamiento	Número de animales	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Día de administración /Frecuencia
1	Vehículo	10	NA	DMSO/ Agua (5:95) (v/v)	Cada día, 10 días
2	Compuesto ilustrativo	10	3	DMSO/ Agua (5:95) (v/v)	Cada día, 10 días
3	Compuesto ilustrativo	10:	15	DMSO/ Agua (5:95) (v/v)	Cada día, 10 días
4	Compuesto ilustrativo	10	60	DMSO/ Agua (5:95) (v/v)	Cada día, 10 días
5	Pregabalina (control positivo / estándar de atención)	10	15	DMSO/ Agua (5:95) (v/v)	SID, 10 días
6	Duloxetina (control positivo)	10	30	DMSO/ Agua (5:95) (v/v)	SID, 10 días
7	Gabapentina (control técnico positivo)	10	100	Agua	SID, 10 días

Alodinia mecánica -ratas (prueba de von Frey; VF)

Prelesión, predosificación, posdosificación en el día 0, y día 4 y día 9

La alodinia mecánica se mide mediante el uso de 8 filamentos Semmes-Weinstein (Stoelting©; Wood Dale, IL, EE.UU.) con rigidez variable (0,4, 0,6, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 15 g) de conformidad con el procedimiento de arriba y abajo (Chaplan, S. R., F. W. Bach, J. W. Pogre, J. M. Chung y T. L. Yaksh. "*Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw*". J. Neurosci. Meth. 53.1 (1994): 56-63). Los animales se colocan en cámaras individuales de acrílico sobre una superficie de malla metálica y se dejan aclimatar a su entorno durante un mínimo de 15 minutos antes de la prueba.

Cada filamento se presenta en dirección perpendicular a la superficie plantar con la fuerza suficiente para causar un ligero doblez contra la pata y se mantiene durante aproximadamente 6 segundos o hasta que se observe una respuesta positiva (la pata se retira bruscamente). La prueba se inicia con el filamento de 2,0 g. En ausencia de una respuesta de retirada de la pata, se presenta el siguiente estímulo más fuerte. En caso de retirada de la pata, se usa el siguiente estímulo más débil. Este proceso se repite hasta que se obtienen 4 respuestas después del cambio inicial en respuesta (de falta de respuesta a respuesta positiva, o de respuesta positiva a falta de respuesta). Si el animal no responde después de usar el filamento más fuerte, o si el animal respondió después de usar el filamento más débil, la prueba se detiene para ese punto temporal. El umbral de respuesta de 50% se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Umbral de respuesta de 50\% (g)} = (10(Xf + k\delta))/10.000$$

Xf = valor (en unidades logarítmicas) del último filamento de von Frey usado
k = valor tabular para el patrón de respuestas positivas/negativas (Chaplan et al. 1994, apéndice 1, página 62)
δ = diferencia mediana (en unidades logarítmicas) entre estímulos

Se determina el error medio y estándar de la media (SEM) para cada pata y para cada grupo de tratamiento en cada punto temporal.

Nocicepción térmica (placa fría; CP)

Prelesión, predosificación, posdosificación en el día 0, y día 4 y día 9

Las latencias en placa fría se miden con un aparato de placa fría (CP, IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Se deja que los animales se aclimaten a la sala de pruebas durante un mínimo de 15 minutos antes de la prueba. La superficie de la placa fría se enfría hasta una temperatura de 4 ºC ± 1 ºC. Los animales se colocan uno por uno sobre la placa fría en un receptáculo de acrílico transparente y se activa el temporizador. Los valores de latencia en placa fría se registran ante el primer comportamiento nocifensivo observado (lamido de pata trasera, giro rápido de pata trasera, vocalización o salto). Se toma una lectura por animal en cada punto temporal y se usa una latencia de corte máxima de 30 segundos para evitar lesiones al animal. Se determina el error medio y estándar de la media (SEM) para cada grupo de tratamiento en cada punto temporal.

10. Modelo de artritis inducida por adyuvante (AIA) *in vivo*

El modelo AIA se caracteriza por un inicio rápido y una progresión hacia la inflamación poliarticular. Después de la inyección de CFA, los signos de artritis aparecen por lo general entre el día 10 y el día 14. Normalmente, la enfermedad es grave y conduce a malformaciones articulares permanentes, incluida la anquilosis. La inflamación de las articulaciones, la infiltración de linfocitos y la degradación del cartílago son características compartidas con la artritis autoinmunitaria humana.

Para determinar la actividad antiinflamatoria de los Compuestos ilustrativos, estos se examinaron en busca de su eficacia *in vivo* en un modelo de artritis. A tal fin, en el día 0, ratas Lewis macho (de aproximadamente 100 a 125 g, Charles River Laboratories, Alemania) recibieron por vía subcutánea en la base de la cola 100 µL de una solución adyuvante completa de Freund (CFA) (M. tuberculosis H37Ra [Difo Lab, núm. de cat. 231141] disuelta en adyuvante incompleto de Freund [Difco Lab, núm. de cat. 263910]). Había n = 8 ratas en cada grupo. El estudio incluyó dos grupos, uno saludable de control y otro de control de la enfermedad, ambos tratados con vehículo solamente. Cada grupo de control recibió tratamiento oral (por boca) con el vehículo solamente (5 % de DMSO/95 % de PBS) de los Compuestos ilustrativos. El tratamiento con dosificaciones diferentes de los Compuestos ilustrativos disueltos en el vehículo se realizó de manera preventiva, es decir, se comenzó desde el día 0 y se continuó hasta el día 20, el final del estudio, mediante administración oral diaria. El día 0, se determinó el estado de partida de los animales en términos de los puntajes de actividad de la enfermedad (clasificación de la intensidad de la artritis basada en un sistema de puntos). En este caso, los puntos se otorgaron de 0 a 4, de conformidad con el grado de inflamación articular por la presencia de un eritema, incluida la hinchazón de las articulaciones (0 = nula, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = marcada, 4 = fuerte) para ambas patas traseras y se resumieron en un solo valor. Durante el experimento, el puntaje de actividad de la enfermedad y, por lo tanto, los efectos del tratamiento de los Compuestos ilustrativos se determinaron diariamente a partir del día 8, cuando los animales muestran signos de artritis por primera vez, hasta el final del estudio (día 20). Además, el grado de hinchazón de las articulaciones se detectó mediante medición de los tobillos de las patas traseras sagital x transversal [en mm^2] mediante un calibrador automático (Bayer AG, Alemania). A continuación, se evaluó la fuerza de agarre como una medida de la hiperalgesia, mediante un medidor automático para evaluar la fuerza de agarre (IITC Life Science Inc., EE. UU.).

El análisis estadístico de los resultados obtenidos para todos los parámetros se realizó con Anova de una vía (ANOVA, análisis de varianza) y comparación con el

grupo de control mediante análisis de referencia múltiple (prueba de Dunnett).

Resultados

El Compuesto ilustrativo 3 probado mostró una clara dependencia de la dosis en el modelo de artritis inducida por adyuvante (AIA). La intensidad de AIA en ratas se inhibió significativamente mediante tratamiento oral con 60 mg/kg una vez al día del Compuesto ilustrativo 3. Este efecto antiinflamatorio del Compuesto ilustrativo 3 se muestra en la Figura 14 mediante la reducción del puntaje de actividad de la enfermedad (14A) y el grado de hinchamiento de la articulación (14B). A continuación, se observaron efectos inhibitorios sobre la hiperalgesia ejercidos por el Compuesto ilustrativo 3 como se muestra en la Figura 15 mediante el aumento en la fuerza de agarre.

11. <u>Modelo de contracción vesical isovolumétrica (ratas)</u>

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de los Compuestos ilustrativos sobre la actividad de la vejiga, en particular sobre la frecuencia de contracciones/intervalo entre contracciones y magnitud de contracciones/amplitud de contracciones.

La configuración experimental para realizar las mediciones vesicales isovolumétricas se adaptó a un protocolo descrito previamente (Yoshiyama M, de Groat WC. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 280: R1414–R1419, 2001).

La fuerte presencia e inducción destino de BDKRB1 en comparación con BDKRB2 se verificó mediante análisis de expresión génica en vejigas extraídas de ratas tras la ejecución del modelo de contracción vesical isovolumétrica en comparación con vejigas de ratas sin tratamiento previo. La inmunohistoquímica también confirmó la presencia de BDKRB1 en vejigas de ratas después de la contracción.

En pocas palabras, se alojaron ratas Sprague Daley hembra (~200 g) en condiciones normales para ratas de laboratorio en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 h. Los experimentos se realizaron en ratas anestesiadas con uretano (1,2 g/kg, intraperitoneal). Para la administración intravenosa de Compuestos ilustrativos, se insertó un catéter PE-50 en la vena yugular. Se conectó un catéter vesical transuretral (PE-50) a un grifo de 3 vías, conectado a su vez a un transductor de presión en un lado y a una bomba de infusión (B. Braun) en el otro. El transductor de presión se conectó mediante un amplificador (ambos de ADIstruments) al programa de adquisición de datos (LabChart, ADInstruments) y una computadora para el registro isovolumétrico de la presión de la vejiga con la salida uretral ligada. La vejiga

se llenó a través del catéter vesical y la bomba de infusión con volúmenes crecientes de solución salina fisiológica (3 mL/h) hasta que se produjeran contracciones espontáneas de la vejiga. Para el registro isovolumétrico, los uréteres se unieron distalmente y se cortaron, y la salida uretral se ligó. Antes de administrar los Compuestos ilustrativos o el vehículo solo (PEG400/agua (50/50 (v/v)) en dosificaciones diferentes a través del catéter en la vena yugular, se registraron al menos cinco ciclos de contracciones vesicales isovolumétricas. Aproximadamente 2 minutos después de la administración de los compuestos, se registraron los siguientes nueve ciclos de contracción. El cambio en amplitud de contracciones e intervalo entre contracciones de la presión vesical registrada y las contracciones vesicales se calculó por comparación de las medias antes y después de la administración de los compuestos mediante el programa GraphPad Prism 7.

Resultados

La sonda terapéutica única del Compuesto ilustrativo 3 evaluado (1 mg/kg y 15 mg/kg) mostró una eficacia significativa en la prolongación del intervalo entre contracciones (ICI) (Figura 5) en comparación con el vehículo en el modelo de contracción vesical isovolumétrica (IBC), mientras que la presión máxima de las contracciones vesicales se mantuvo sin cambios (Figura 6). Los datos se muestran como +/- SEM de 8-11 ratas por grupo. Prueba U de Mann-Whitney unilateral, * p <0,05 en comparación con el grupo del vehículo.

12. <u>Cistitis y vejiga hiperactiva inducida por ciclofosfamida (ratas)</u>

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de Compuestos ilustrativos sobre la vejiga hiperactiva, así como sobre la cistitis intersticial y el síndrome de dolor de vejiga en ratas tratadas con ciclofosfamida.

La configuración experimental se adapta a un protocolo descrito anteriormente (Lecci A *et al*, *Br J Pharmacol* 130: 331-38, 2000).

La fuerte presencia e inducción destino de BDKRB1 en comparación con BDKRB2 se verificó mediante análisis de expresión génica en vejigas extraídas de ratas después de la inducción con ciclofosfamida (100 mg/kg y 150 mg/kg, intraperitoneal) en comparación con vejigas de ratas sin tratamiento previo. La inmunohistoquímica también confirmó la presencia de BDKRB1 en vejigas de ratas después de la inducción del modelo. Un agonista de BDKRB1 (des-arg9-bradiquinina) indujo contracciones fuertes y dependientes de la dosis en tiras vesicales aisladas preparadas a partir de ratas tratadas previamente con ciclofosfamida (150 mg/kg

intraperitoneal) y confirmaron la funcionalidad de BDKRB1 en este modelo.

En pocas palabras, se alojaron ratas Sprague Daley hembra (~200 g) en condiciones normales para ratas de laboratorio en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 h. Las ratas se pesaron, los Compuestos ilustrativos probados se disolvieron en vehículos correspondientes (por ejemplo, DMSO/agua) (5/95) (v/v) y se administraron mediante sonda oral en concentraciones diferentes una hora antes de la aplicación de ciclofosfamida (150 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal. Después de 1,5 horas de la administración de ciclofosfamida, cada rata se transfirió a una jaula metabólica y se registró la frecuencia de micciones durante las 15 horas siguientes. La cantidad total de orina (mL) se recolectó por medio de un tubo plástico adosado a las jaulas metabólicas. El tubo de recolección de orina se conectó a un sensor sensible al peso y a un transductor de presión conectado mediante un amplificador (ADIstruments) al programa de adquisición de datos (LabChart, ADInstruments) y a una computadora. Se registraron las micciones por hora, y para cada animal se calculó el área bajo la curva (ABC) durante la fase estable de las micciones (4 a 10 horas después de la transferencia a las jaulas metabólicas) con el programa GraphPad Prism 7. Al final del experimento, las ratas se pesaron, se sacrificaron bajo anestesia con isoflurano y las vejigas se extrajeron y se pesaron. El peso húmedo de las vejigas se normalizó a 100 g de peso corporal de cada rata y el análisis se realizó mediante el programa GraphPad Prism 7.

Resultados

La sonda individual preventiva del Compuesto ilustrativo 3 probado (15 mg y 60 mg/kg) mostró una eficacia para reducir el número de micciones/hora (Figura 9) en comparación con el vehículo (DMSO/PBS), y ambas dosis evaluadas redujeron significativamente el ABC calculado durante la fase estable de las micciones (4-10 horas después de la transferencia a jaulas metabólicas) (Figura 10). El Compuesto ilustrativo 3 (60 mg/kg) redujo significativamente el peso de la vejiga normalizado a 100 g de peso corporal de las ratas en comparación con el tratamiento con vehículo (Figura 11). Los datos se muestran como +/- SEM de 14-15 ratas por grupo. Prueba t unilateral, * $p < 0,05$ en comparación con el grupo del vehículo.

13. <u>Tiras vesicales aisladas en el sistema de baño de órganos (ratas)</u>

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de un compuesto en la prevención y atenuación terapéutica de las contracciones de tiras vesicales inducidas por el

agonista de BDKRB1.

Se preparan 5 L de solución fresca de Krebs-Ringer mediante la adición de NaCl (34,5 g), $NaHCO_3$ (10,5 g), glucosa (9,9 g), $MgSO_4$ (1,5 g) y KH_2PO_4 (0,8 g) a 4984,65 mL de agua, agitación y adición de 8,5 mL de KCl al 10 % en agua (m/v) y 6,85 mL de $CaCl_2$ al 20 % en agua (m/v). Antes de iniciar el experimento, la solución se precalienta hasta 37 ºC en el sistema de baño de órganos (DMT, DMT750TOBS).

Después de retirar la vejiga de ratas (Sprague Dawley, hembra, Charles River Sulzfeld) sin tratamiento previo para propósitos comparativos y de ratas (Sprague Dawley, hembra, Charles River Sulzfeld) pretratadas con ciclofosfamida (150 mg/kg, intraperitoneal, Sigma Aldrich), se cortan tiras vesicales (de aproximadamente 2 x 8 mm) de la vejiga y se montan bajo 1-5g de tensión de reposo en baños de órganos de vidrio, mientras el baño se burbujea continuamente con carbógeno gaseoso (95 % de O_2 y 5 % de CO_2) y se termostatiza a 37 ºC. Las respuestas contráctiles de las tiras vesicales se miden con transductores de tensión isométrica (DMT) y se registran con un sistema de adquisición de datos (programas PowerLab y LabChart 8, ADInstruments).

Después de dos horas de equilibrio, los tejidos se tratan con KCl 50 mM para verificar la viabilidad.

Para inducir una respuesta contráctil máxima, se añade 1 µM de carbacol al baño de órganos, ya sea antes o al final de los experimentos, y después de cinco minutos de incubación se elimina por lavado.

a) Entorno experimental preventivo: Después de, por ejemplo, un período de reposo de 30 minutos, se añade a los baños de órganos una concentración única (por ejemplo, 0,5 µM) de des-Arg^9-bradiquinina, un agonista de BDKRB1 (Sigma Aldrich), se incuba durante, por ejemplo, 20 minutos, se mide la capacidad de contracción y se lleva al 100%. Después de eliminar por lavado el agonista de BDKRB1 y de otro período de reposo de, por ejemplo, 60 minutos, se añaden a los baños de órganos concentraciones diferentes del Compuesto ilustrativo a evaluar (cada concentración del Compuesto ilustrativo se evalúa en una tira vesical nueva, sin mediciones repetidas por tira vesical) y se incuba durante, por ejemplo, 15 minutos. Se añade Des-Arg9-bradiquinina (por ejemplo, 0,5 µM), se incuba durante, por ejemplo, 20 minutos y se elimina por lavado. Se mide el efecto del compuesto sobre la inhibición de la respuesta contráctil de las tiras vesicales inducida por des-Arg^9-bradiquinina y se expresa como "% de inhibición del valor estable de

contracciones inducido por des-Arg9-bradiquinina". Se calcula el valor IC_{50} del compuesto. El análisis de datos y la generación de una curva de dosis-respuesta se realizan mediante el programa GraphPad Prism 7.

b) Entorno experimental terapéutico: Después de, por ejemplo, un reposo de 30 minutos, se añade a los baños de órganos una concentración única (por ejemplo, 0,5 µM) de des-Arg^9-bradiquinina, un agonista de BDKRB1 (Sigma Aldrich), se incuba durante, por ejemplo, 20 minutos, se mide la capacidad de contracción y se lleva al 100 %. Después de eliminar por lavado el agonista BDKRB1 y un período de reposo adicional de, por ejemplo, 60 min, se añade el agonista de BDKRB1 a los baños de órganos (por ejemplo, 0,5 µM), se incuba durante, por ejemplo, 20 min, se añade terapéuticamente una baja concentración del Compuesto ilustrativo respectivo a los baños de órganos y se incuba durante, por ejemplo, 15 minutos. Se prueba el efecto de diferentes dosis en aumento de los Compuestos ilustrativos (añadiendo una dosis mayor cada, por ejemplo, 20 min, incubación durante, por ejemplo, 15 minutos, comenzando con una dosis baja) sobre la inhibición de la respuesta contráctil de las tiras vesicales inducida por des-Arg^9-bradiquinina, que se mide y expresa como "% de inhibición del valor estable de contracciones inducido por des-Arg9-bradiquinina". El procedimiento se repite con las mismas tiras vesicales, pero aumentando las concentraciones de los Compuestos ilustrativos respectivos. Se calcula el valor IC_{50}. El análisis de datos y la generación de una curva de dosis-respuesta se realizan mediante el programa GraphPad Prism 7.

14. <u>Modelo de obesidad inducida por la dieta en ratas (modelo de diabetes tipo 2)</u>

El modelo de obesidad inducida por la dieta en ratas es un modelo importante para evaluar compuestos dirigidos a la sensibilidad a la insulina. Además, pueden evaluarse cambios metabólicos dependientes de glucosa, grasa, músculo e hígado. Ratas Sprague-Dawley macho de 8 semanas de edad se alojan en grupos pequeños en jaulas de alojamiento ventiladas y enriquecidas. Después de la fase de aclimatación, las ratas se aleatorizan en grupos (n = 10-12, cada uno). Un grupo recibe pienso normal de control (por ejemplo, Research Diets, Inc., Research Diet núm. de ref. D12489B) durante todo el experimento. Otros grupos reciben dieta de pienso normal de control durante el período de aclimatación, y luego dieta rica en grasa/rica en sacarosa (por ejemplo, Research Diets, Inc., Research Diet núm. de

ref. D12266B) hasta el final del experimento.

Después de administrar la dieta rica en grasa/rica en sacarosa durante ocho semanas, las ratas ayunan durante 6 horas y se someten a extracción de sangre. Se mide glucemia (mg/dL) e insulina plasmática (μU/mL) en ayunas para calcular la Evaluación del modelo homeostático (HOMA) de resistencia a la insulina (IR), índice HOMA-IR ([mM x μU/mL]/22,5).

Se determina el peso corporal y las ratas se aleatorizan en grupos de tratamiento según su peso corporal y el índice HOMA-IR. El tratamiento por vía oral una vez al día de 5 mL/kg de peso corporal de los Compuestos ilustrativos disueltos en vehículo adecuado (por ejemplo, DMSO/agua) (5/95) (v/v)) comienza en los grupos ricos en grasas/sacarosa. Como control positivo se elige pioglitazona. El tratamiento en los grupos prosigue durante, por ejemplo, 30 días, de la manera siguiente:

Grupo 1: pienso normal, sin tratamiento

Grupo 2: dieta rica en grasas/rica en sacarosa, vehículo de Compuestos ilustrativos

Grupo 3: dieta rica en grasas/rica en sacarosa, Compuestos ilustrativos, por ejemplo, 15mg/kg

Grupo 4: dieta rica en grasas/rica en sacarosa, Compuestos ilustrativos de dosis mayor, por ejemplo, 60 mg/kg

Grupo 5: dieta rica en grasas/rica en sacarosa, vehículo de metilcelulosa al 0,5%

Grupo 6: dieta rica en grasas/rica en sacarosa, pioglitazona 10 mg/kg

El día 14 y día 26 de tratamiento, las ratas se pesan, ayunan durante 6 horas y se someten a extracción de sangre para medir glucemia e insulina plasmática, triglicéridos plasmáticos, ácidos grasos libres y colesterol total en ayunas. El índice HOMA-IR se calcula a partir de los valores de glucemia e insulina plasmática. Además, en el día 26 de tratamiento, se mide hemoglobina glucosilada (HbA1C) y leptina, y las ratas se someten a una prueba de tolerancia a la insulina con insulina (por ejemplo, 0,5 U/kg, 0,5 mL/kg de peso corporal) inyectada por vía intraperitoneal. La glucemia se mide en puntos temporales diferentes de 0 a 120 minutos después de la inyección de insulina.

Tras la recuperación, en el día 28 de tratamiento las ratas se pesan, ayunan durante 6 horas y se someten a extracción de sangre para medir glucemia e insulina plasmática en ayunas. Las ratas se someten a una prueba de tolerancia oral a la glucosa con glucosa (2,5 g/kg) que se administra por vía oral. La glucemia se mide en puntos temporales diferentes de 0 a 150 minutos después de la carga de glucosa.

También se miden los niveles de insulina plasmática.

En el día 30 de tratamiento, las ratas se sacrifican y se retira el plasma para la evaluación farmacocinética de los Compuestos ilustrativos. La grasa, el músculo, el páncreas y el hígado se disocian y procesan para permitir el análisis de la expresión génica y la evaluación histológica. Las muestras de hígado se procesan por vía histológica, por ejemplo, tinción con hematoxilina-eosina o tinción con rojo sirio para evaluar depósito de grasas y lípidos, infiltración de células inflamatorias, grado de cambios fibróticos, hinchamiento de hepatocitos, apoptosis y necrosis.

15. Alimentación rica en glucosa (ratas) (modelo de diabetes tipo 2)

El propósito de este estudio es probar la eficacia de los Compuestos ilustrativos sobre la atenuación de la resistencia a la insulina y complicaciones asociadas en un modelo de diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina en ratas.

El modelo de alimentación rica en glucosa en ratas es un modelo importante para evaluar compuestos dirigidos a la resistencia a la insulina y a la diabetes tipo 2 y complicaciones asociadas. Además, pueden evaluarse cambios metabólicos dependientes de glucosa, peso corporal, grasas y lípidos, músculos e hígado. Se usan ratas Sprague-Dawley o Wistar macho jóvenes. Las ratas se alojan en grupos pequeños en jaulas de alojamiento ventiladas en condiciones controladas de temperatura y humedad y en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad. Después de la fase de aclimatación (acceso libre a pienso normal y agua de grifo), las ratas se aleatorizan en grupos (por ejemplo, N = 10-15, cada uno) y se les permite acceso libre a una dieta de pienso normal y agua de grifo (ratas de control) o dieta de pienso normal y 10 % de D-glucosa en el agua para beber (ratas alimentadas con glucosa) durante un período de hasta 10-15 semanas de acceso libre. Al término de la fase de inducción del modelo (después de 8-14 semanas de alimentación con pienso normal + agua del grifo o pienso normal + 10% de D-glucosa en el agua para beber), todas las ratas ayunan durante, por ejemplo, 6 horas y se someten a extracción de sangre. Se mide glucemia e insulina plasmática en ayunas para calcular la Evaluación del modelo homeostático (HOMA) de resistencia a la insulina (IR), índice HOMA-IR ([mM x µU/mL]/22,5). Se determina el peso corporal y las ratas se aleatorizan en grupos de tratamiento según su peso corporal y el índice HOMA-IR.

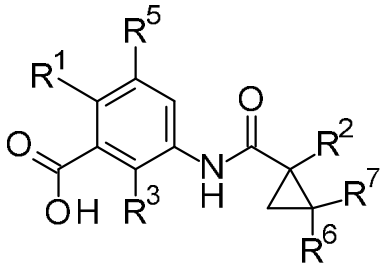
El tratamiento por vía oral una vez al día de, por ejemplo, 5 mlL/kg de peso corporal de los Compuestos ilustrativos disueltos en un vehículo adecuado (por ejemplo, DMSO/agua) (5/95) (v/v)) o el vehículo de manera individual comienza al final de la fase de inducción del modelo y continua hasta el final del experimento (por ejemplo,

el tratamiento de los grupos continua durante, por ejemplo, 6-1 semanas mientras continúa el régimen de alimentación) de la siguiente manera:
Grupo 1: agua corriente + pienso normal, vehículo
Grupo 2: agua de grifo + pienso normal, Compuestos ilustrativos, dosis baja (por ejemplo, 15 mg/kg)
Grupo 3: agua de grifo + pienso normal, Compuestos ilustrativos, dosis alta (por ejemplo, 60 mg/kg)
Grupo 4: 10% D-glucosa en agua + pienso normal, vehículo
Grupo 5: 10% D-glucosa en agua + pienso normal, Compuestos ilustrativos, dosis baja (por ejemplo, 15 mg/kg)
Grupo 6: 10% D-glucosa en agua + pienso normal, Compuestos ilustrativos, dosis alta (por ejemplo, 60 mg/kg)

El peso corporal se determina diariamente.
Al menos una vez durante la fase de tratamiento y al final del experimento, las ratas se pesan, ayunan durante 6 horas y se someten a extracción de sangre para medir glucemia e insulina plasmática en ayunas. El índice HOMA-IR se calcula a partir de los valores de glucemia e insulina plasmática. Además, se mide leptina, triglicéridos plasmáticos, ácidos grasos libres y colesterol total, y unos pocos días antes del final del experimento las ratas se someten a una prueba de tolerancia a la insulina con insulina (por ejemplo, 0,5 U/kg, 0,5 mL/kg de peso corporal) inyectada por vía intraperitoneal. La glucemia se mide en puntos temporales diferentes, por ejemplo, de 0 a 120 minutos después de la inyección de insulina.
Tras la recuperación, por ejemplo, al final del experimento, las ratas se pesan, ayunan durante 6 horas y se someten a extracción de sangre para medir glucemia e insulina plasmática en ayunas. Las ratas se someten a una prueba de tolerancia oral a la glucosa con glucosa (por ejemplo, 2,5 g/kg) administrada por vía oral. La glucemia se mide en puntos temporales diferentes, por ejemplo, de 0 a 150 minutos después de la carga de glucosa. Se miden los niveles de insulina plasmática.
En el último día del experimento, las ratas se sacrifican y se extrae el plasma para la evaluación farmacocinética de los Compuestos ilustrativos. Los tejidos, por ejemplo, grasa, músculo, páncreas e hígado se recolectan, se pesan y se almacenan a -80 ºC. Las muestras de tejido se procesan para permitir el análisis de la expresión génica y la evaluación histológica. Todos los datos de los parámetros respectivos se evalúan y calculan con, por ejemplo, el programa GraphPad Prism 7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

R^1 representa

- fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o
- heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, cicloalquilo-OC_3-C_7, NHR^4, $N(R^4)_2$, NH(cicloalquilo-C_3-C_7), halógeno, CN, $NHSO_2R^4$, SO_2R^4, lactama de 5 a 7 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccinados de NH, $-NR^4$, N, O, S, SO y SO_2, y

en donde independientemente, si R^1 representa heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), cicloalquilo-C_3-C_7, SO_2R^4, o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, $-NR^4$, N, O, S, SO y SO_2, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7,

dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F, y

si R^{1a} y/o R^{1b} representan heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada átomo de carbono de dicho heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F;

R^2 representa

- -$(CH_2)_p$-(cicloalquilo-C_5-C_7),
- -$(CH_2)_p$-fenilo,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O y en donde dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, o
- heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de NH, N, O, S, SO y SO_2,

en donde dicho R^2 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno, OH o CN, y

en donde independientemente, si R^2 representa heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^2 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{2b}en donde R^{2b} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), y

si R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-

(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{2b} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7 o -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7),

dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OR^4 y F;

p 0 o 1;

R^3 representa H o F;

R^4 representa alquilo-C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;

R^5 representa H, halógeno, CN, alquilo-C_1-C_5, o -alquilo-OC_1-C_5 en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor; y

R^6 y R^7 independientemente representan H o alquilo-C_1-C_3, en donde dicho alquilo-C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;

o un isómero, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de este, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 representa heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH y O, en particular pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiofenilo,

en donde dicho R^1 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno del anillo, si está presente, de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b} en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7, y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque:

R^1 representa pirazol-4-il sustituido o no sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente R^{1b}, en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, en donde dicho R^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, OH, OR^4 y F.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, caracterizado porque:

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque:

R^6 y R^7 representan H.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, caracterizado porque:

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN, y

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F;

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F; y

R^6 y R^7 representan H.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 6, caracterizado porque:

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor;

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F; y

R^6 y R^7 representan H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 7, caracterizado porque:

R^1 representa pirazolilo, en particular pirazol-4-il, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 o 2 sustituyentes R^{1a} que son iguales o diferentes, en donde R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5, -cicloalquilo-OC_3-C_7, halógeno o CN,

en donde independientemente cada átomo de nitrógeno de dicho R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1b}en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, y

si R^{1a} representa alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 o -cicloalquilo-OC_3-C_7 y/o si R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7) o cicloalquilo-C_3-C_7, dichos alquilo-C_1-C_5, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -alquilo-OC_1-C_5 y -cicloalquilo-OC_3-C_7 independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F;

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes en donde R^{2a} representa alquilo-C_1-C_5, alquilo-OC_1-C_5, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es alquilo-C_1-C_5, -alquilo-OC_1-C_5 o Cl, preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde dichos alquilo-C_1-C_5 y -alquilo-OC_1-C_5 independientemente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor;

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F; y

R^6 y R^7 representan H.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque:

R^1 representa pirazol-4-il, sustituido en un átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente R^{1b} en donde R^{1b} representa alquilo-C_1-C_5, -(alquilo-C_1-C_3)-(cicloalquilo-C_3-C_7), o cicloalquilo-C_3-C_7,

en donde dicho R^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, OH, OR^4 y F,

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula;

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque:

R^3 representa H; y

R^5 representa H.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque:

R^3 representa H; y

R^5 representa F.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque:

R^1 representapirazol-4-il sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo,

1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo;

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl,

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^3 representa H,

R^5 representa H o F, preferentemente H y

R^6 y R^7 representan H.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque:

R^1 representatiazol-5-il opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 2 con un sustituyente R^{1a} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, propan-2-il, ciclopropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-il, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 2,2,2-trifluoroetilo, en particular etilo, propan-2-il, 2-metilpropilo, butan-2-il, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopentilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo y 1-ciclobutilmetilo;

R^2 representa fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes, en donde R^{2a} representa metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, F o Cl, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es

F, preferentemente se sitúa en posición orto al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula, y

en donde si el sustituyente o al menos uno de dichos sustituyentes es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o Cl preferentemente se sitúa en posición para al átomo de carbono que une el fenilo al resto de la molécula,

R^5 representa H, F, Cl o metilo, en particular H o F, y

R^6 y R^7 representan H.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 se selecciona del grupo que consiste en:

Ácido 2-(1-benzotiofen-2-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(6-etoxipiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico;

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 5-({[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-

(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-({[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluorobenzoico;

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-({[1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 5-({[1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico;

ácido 5-({[1-(5-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)benzoico;

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-

(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-cloro-2-[6-(1,1-difluoropropil)piridin-3-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico;

ácido 2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-3-metilbenzoico;

ácido 2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(6-metilpiridin-3-il)benzoico;

ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-{1-[(2S)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-{1-[(2R)-butan-2-il]-1H-pirazol-4-il}-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-3-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzoico;

ácido 5-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}amino)-2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)benzoico;

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-({[1-(2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico;

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico;

ácido 5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}benzoico;

ácido 2-{1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-1H-pirazol-4-il}-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(6-etilpiridin-3-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoico;

ácido 2-(2-ciclopentil-1,3-tiazol-5-il)-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico;

ácido 2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]benzoico; y

ácido 3-fluoro-5-[({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)amino]-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]benzoico.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15 para la elaboración de un medicamento.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15 para el uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o síndromes de una enfermedad, afecciones o síntomas.

18. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque dicha enfermedad o síndromes de la enfermedad, afecciones o síntomas están asociados con dolor y/o inflamación.

19. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizado porque dicha enfermedad o síndromes de la enfermedad, afecciones o síntomas están asociados con dolor seleccionado del grupo que consiste en

- dolor visceral, por ejemplo, relacionado con pancreatitis, cistitis intersticial, síndrome de dolor de vejiga, cólico renal o prostatitis, dolor pélvico crónico

o dolor relacionado con endometriosis infiltrante;

- dolor neuropático, tal como neuralgia posherpética, dolor agudo por zóster, dolor relacionado con lesión en los nervios, dinias varias, incluida la vulvodinia, dolor de miembro imaginario, dolor relacionado con avulsiones de raíz, dolor relacionado con radiculopatía, mononeuropatía traumática dolorosa, neuropatía compresiva dolorosa, dolor relacionado con síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, dolor relacionado con el síndrome del túnel tarsiano, neuropatía diabética dolorosa, polineuropatía dolorosa, neuralgia del trigémino o dolor relacionado con polineuropatía amiloide familiar;
- síndromes de dolor central causados posiblemente por casi cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso, incluidos, entre otros, dolor relacionado con accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal;
- síndromes de dolor posquirúrgico (incluidos síndrome de dolor posmastectomía, síndrome de dolor postoracotomía, dolor de muñón), dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de columna (incluidos dolor lumbar agudo y crónico, dolor de cuello, dolor relacionado con estenosis espinal), dolor de hombro, dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor relacionado con el dolor de garganta, dolor por cáncer, dolor por quemaduras incluido el dolor por quemaduras solares, dolor miofascial (dolor relacionado con lesiones musculares, fibromialgia), dolor posoperatorio y perioperatorio (incluidos, entre otros, cirugía general, ortopedia y cirugía ginecológica); y
- dolor agudo y crónico, dolor pélvico crónico, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con dismenorrea (primario y secundario), dolor asociado con fibromas uterinos, dolor asociado con vulvodinia, así como dolor asociado con angina, o dolor inflamatorio de origen variado (incluidos, entre otros, dolor asociado con osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, gota, espondilitis anquilosante y bursitis).

20. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque dicha enfermedad o síndromes de la

enfermedad, afecciones o síntomas se seleccionan o se relacionan con el grupo que consiste en

- trastornos y/o enfermedades ginecológicas, o efectos y/o síntomas que influyen negativamente en la salud femenina, incluidos endometriosis, fibromas uterinos, preeclampsia, deficiencia hormonal, espasmos del útero o sangrado menstrual abundante;
- sistema respiratorio o excretor, incluidas cualquiera de las vías respiratorias hiperreactivas inflamatorias, eventos inflamatorios asociados con enfermedades de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, incluido el asma alérgico (atópico o no atópico), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma laboral, exacerbación viral o bacteriana del asma, otros asmas no alérgicos y síndrome de sibilancia infantil, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluidos enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, neumonía, tos, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica (estacional y perenne), rinitis vasomotora, angioedema (incluidos angioedema hereditario y angioedema inducido por fármacos, incluido el provocado por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o inhibidores de ACE/endopeptidasa neutra, tales como omeptrilat), neumoconiosis, incluida aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, enfermedad intestinal, incluidas la enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), síndrome de dolor de vejiga, fibrosis renal, insuficiencia renal y vejiga hiperactiva;
- dermatología, incluidos prurito, picazón, trastornos inflamatorios de la piel, incluidos psoriasis, eczema y dermatitis atópica;
- afección de las articulaciones o los huesos, incluidos artritis reumatoide, gota, osteoporosis, osteoartritis y espondilitis anquilosante;
- afección del sistema nervioso central y periférico, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson y Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, demencia, cefalea en racimos, migraña, incluido el uso profiláctico y agudo, apoplejía, traumatismo craneal cerrado y esclerosis múltiple;
- infección, incluida la infección por el VIH, y tuberculosis;
- traumatismo asociado con edema, incluido el edema cerebral, quemaduras, quemaduras solares, y esguinces o fracturas;
- envenenamiento, incluidas aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis,

ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y uveitis por bisinosis;

- grupo de diabetes o metabolismo, tal como diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados con insulitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitrito y calicreína), edema macular diabético, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad o metabolismo de las grasas o los músculos;
- caquexia asociada o inducida por cualquiera de lo siguiente: cáncer, sida, enfermedad celíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca congestiva, tuberculosis, polineuropatía amiloide familiar, intoxicación por mercurio (acrodinia) y deficiencia hormonal;
- sistema cardiovascular incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y fibrosis cardíaca; y
- otras afecciones, que incluyen peritonitis primaria, peritonitis secundaria, choque séptico, sepsis, atrofia muscular, espasmos del tracto gastrointestinal, hiperplasia prostática benigna, y enfermedades hepáticas, tales como enfermedad hepática grasa no alcohólica y alcohólica, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.

21. El compuesto para el uso según la reivindicación 20, caracterizado porque dicha enfermedad, síndromes de la enfermedad, afecciones o síntomas están relacionados con endometriosis o el dolor asociado con endometriosis, en particular con dismenorrea, dispareunia, disuria o disquexia.

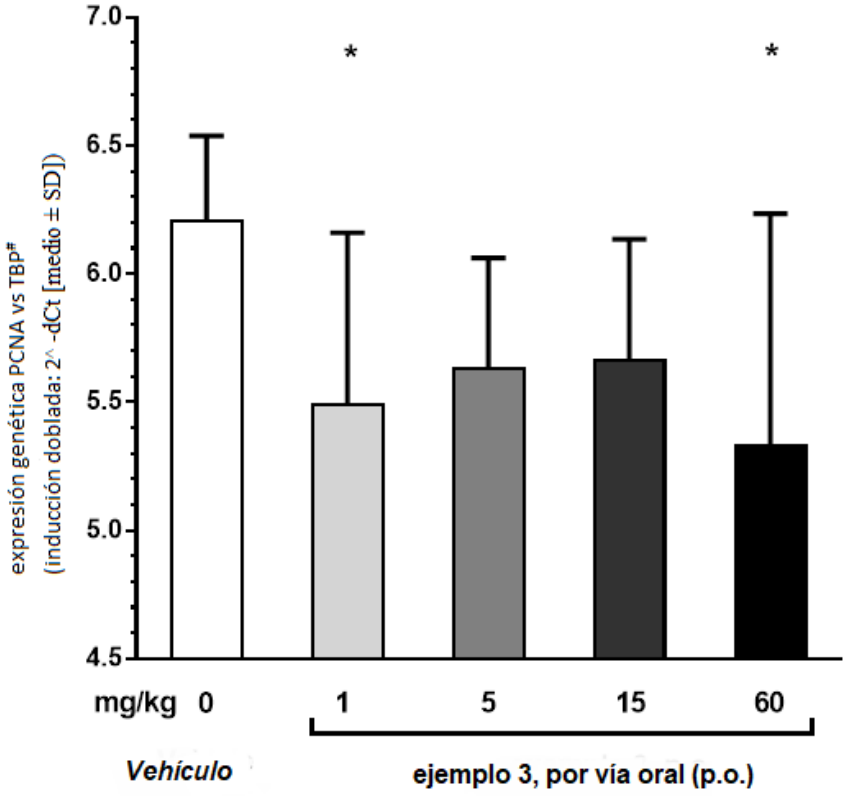
22. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizado porque dicha enfermedad, síndromes de la enfermedad, afecciones o síntomas se seleccionan o se relacionan con vejiga hiperactiva, fibrosis de pulmón, riñón, corazón y/o hígado, diabetes tipo 1 y/o tipo 2, síndrome metabólico, gota, artritis reumatoide y osteoartritis, incluidos los síntomas relacionados.

Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de amidas aromáticas de ácidos carboxílicos de la fórmula general (I) como se describen y definen en el presente, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, así como al uso de dichos compuestos en la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

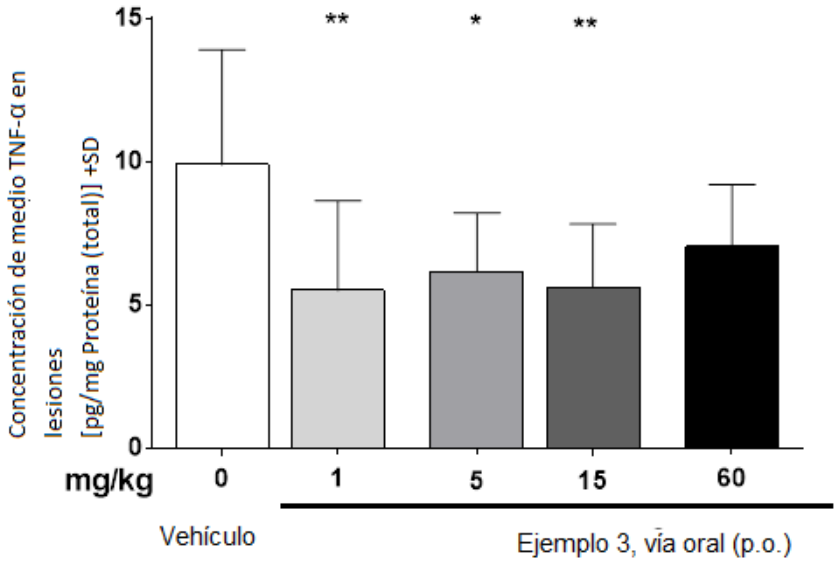
FIGURAS

Figura 1



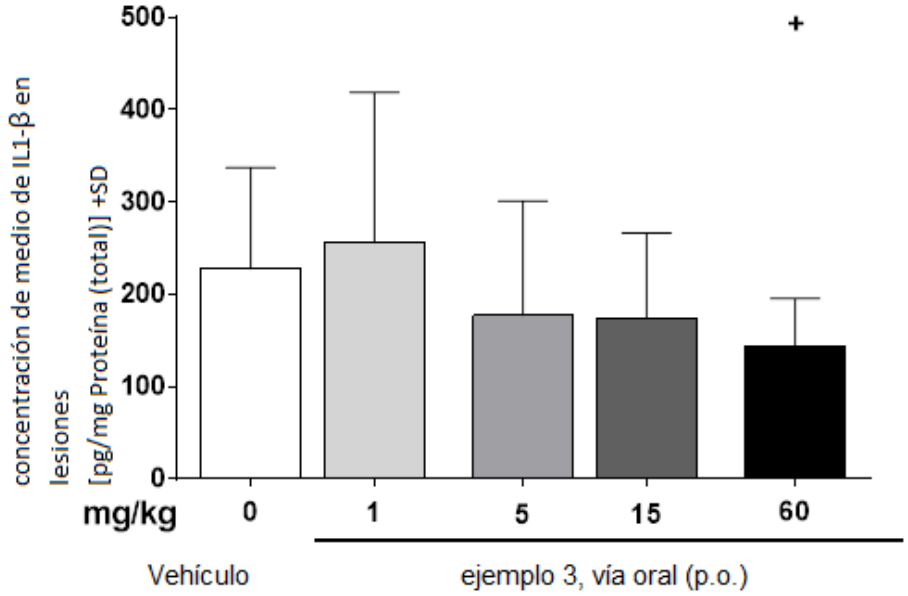
*p < 0,05 ANOVA para ejemplo 3 seguido del vehículo de Dunnett, se eliminó 1 valor atípico (prueba de Grubb)
#TBP: proteína de unión a TATA (señal de referencia)

Figura 2



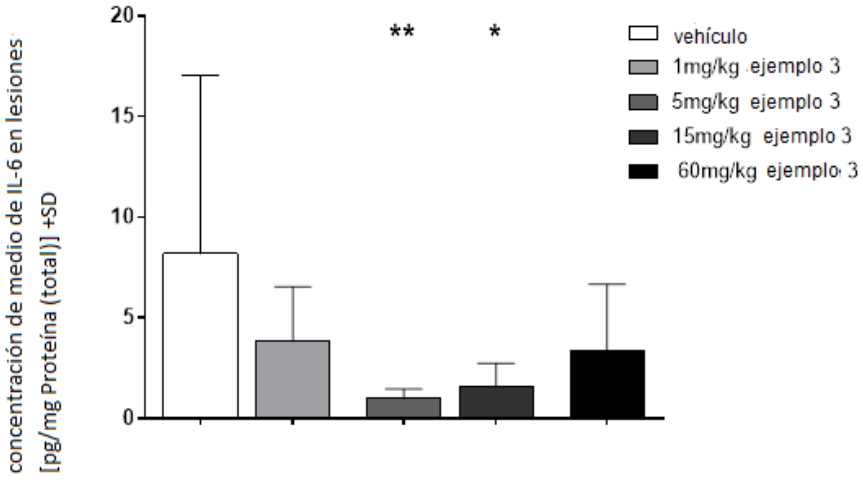
P <0,05 ** p <0,01 ANOVA por ejemplo 3 y vehículo seguido por el ejemplo de Dunnet vs, se eliminó 1 valor atípico (prueba de Grubb)

Figura 3



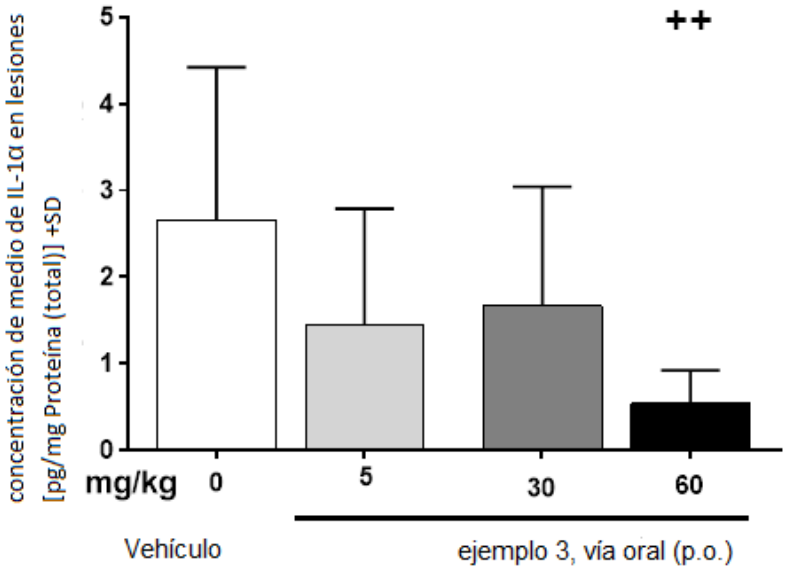
+ p <0,05 prueba-t para 60 mg/kg ejemplo 3 y vehículo
4 valores atípicos eliminados (prueba de Grubb) 0/1/5/60 mg/kg grupo

Figura 4



*p< 0,05 **p<0,01 ANOVA seguido de una prueba post hoc de Dunnett
5 valores atípicos eliminados según la prueba de Grubb

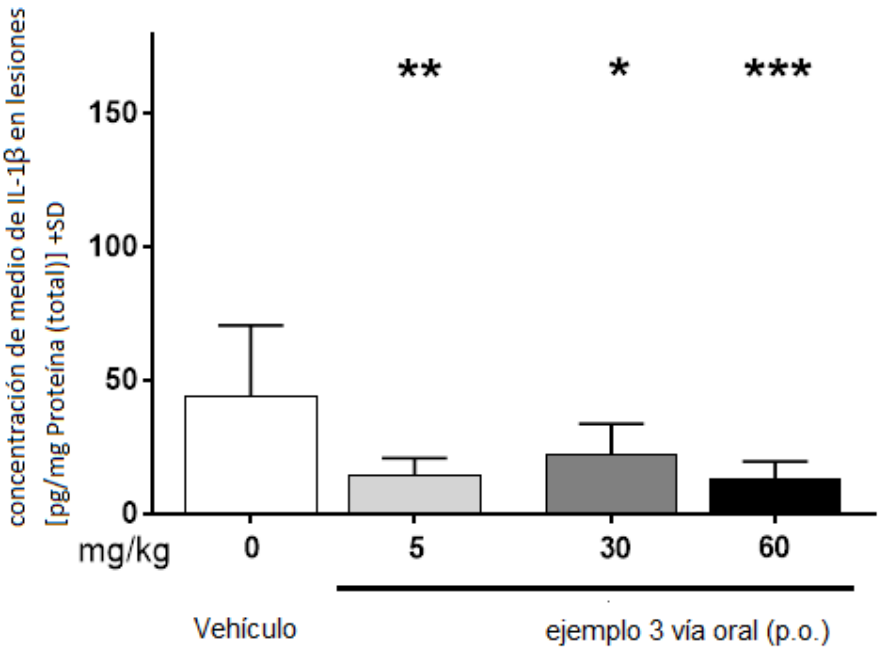
Figura 5



++ p <0,01 ANOVA para 60 mg/kg ejemplo 3 vs vehículo en prueba-t,

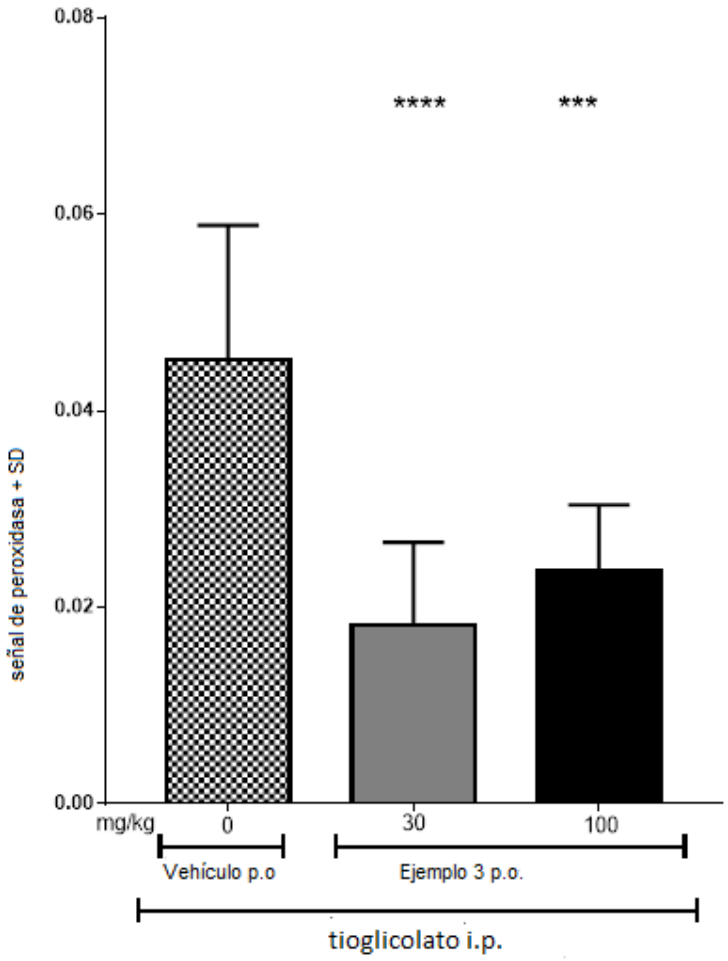
3 valores atípicos eliminados (prueba de Grubb), ANOVA n.s.

Figura 6



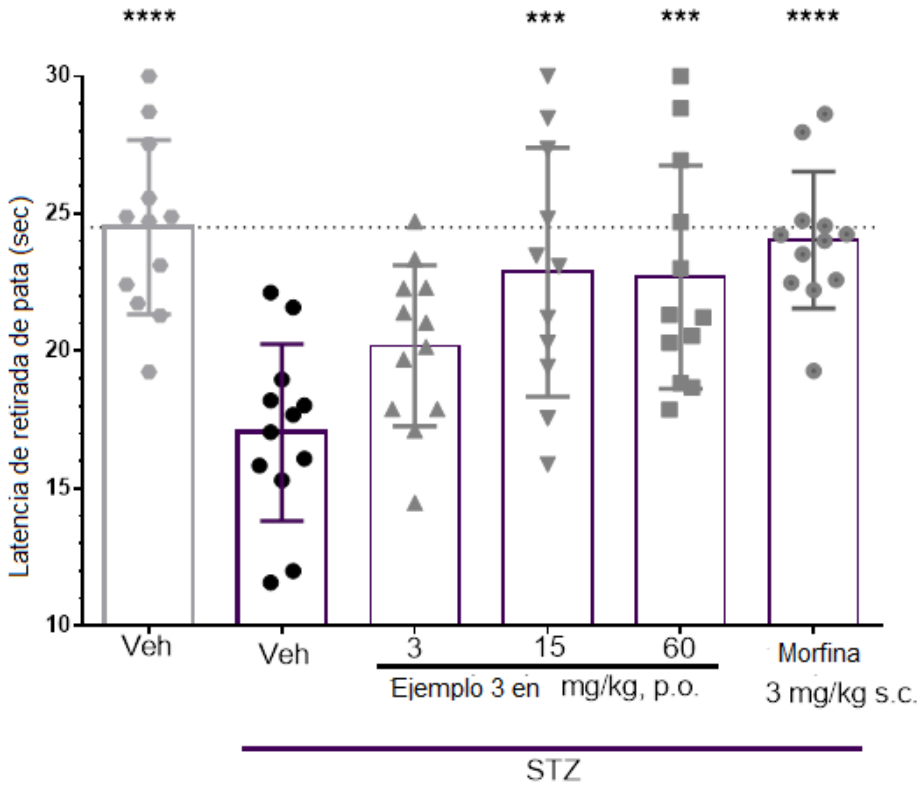
*p< 0,05 **p<0,01 ***p<0,005 ANOVA para ejemplo 3 vs vehículo seguido por Dunnett, 3 valores atípicos eliminados (prueba de Grubb)

Figura 7



****p<0,001 *** p<0.005 ANOVA seguido por prueba de Dunnett vs. Tio+Veh, 3 valores atípicos eliminados (prueba de Grubb)

Figura 8



***p<0,005, ****p<0,001 ANOVA seguido por la prueba de Dunnett vs. STZ + Vehículo

Figura 9

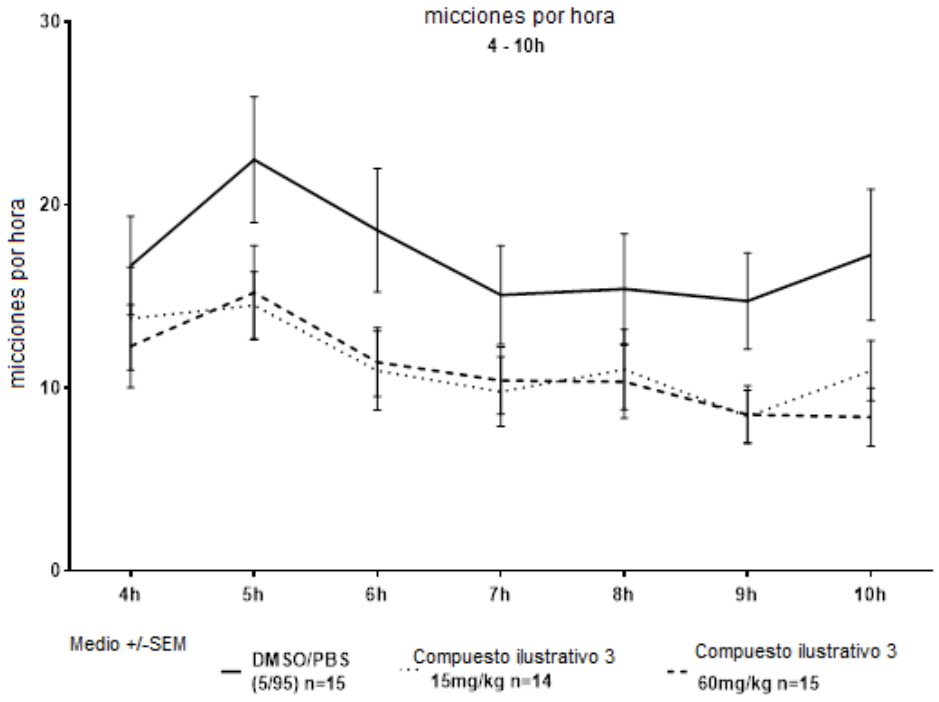
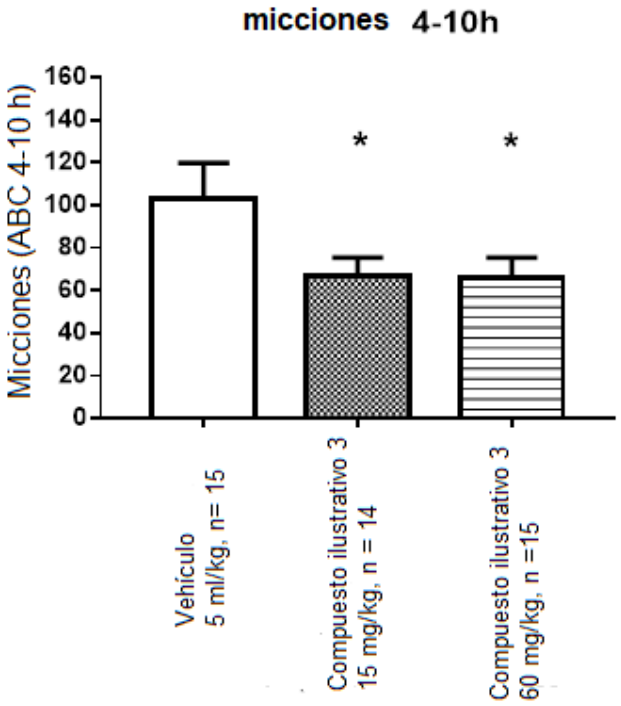

micciones por hora
4 - 10h
micciones por hora
30
20
10
0
4h
5h
6h
7h
8h
9h
10h
Medio +/-SEM
DMSO/PBS (5/95) n=15
Compuesto ilustrativo 3 15mg/kg n=14
Compuesto ilustrativo 3 60mg/kg n=15

Figura 10



Prueba-T, 1 lateral, medio +/- SEM
p = 0,0335: Veh. vs. compuesto ilustrativo 3 15 mg/kg
P = 0,0302: Veh. vs. compuesto ilustrativo 3 60 mg/kg

Figura 11

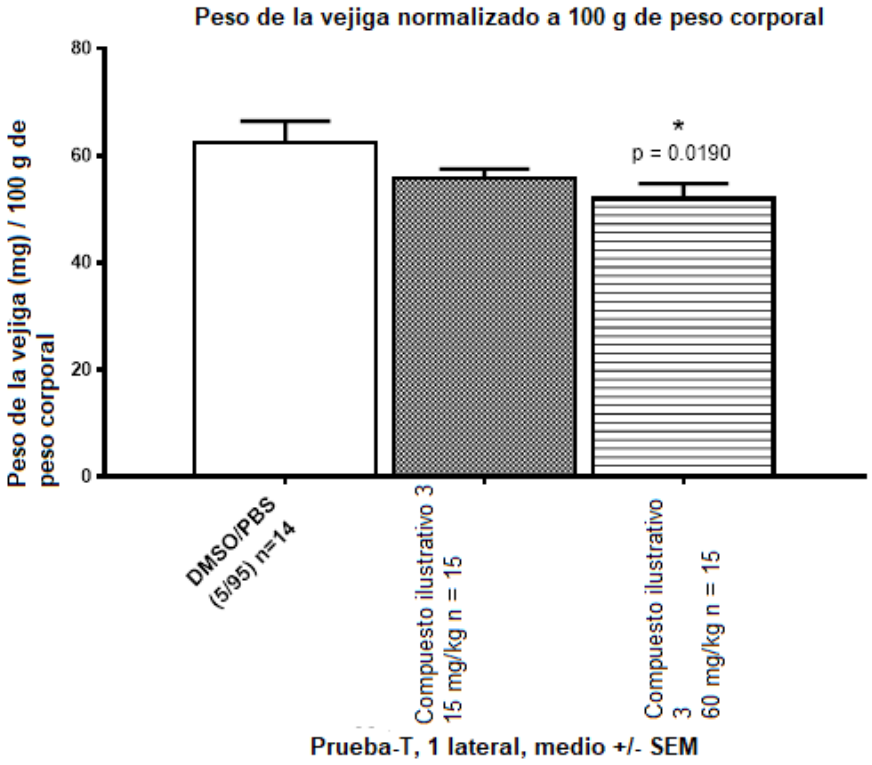
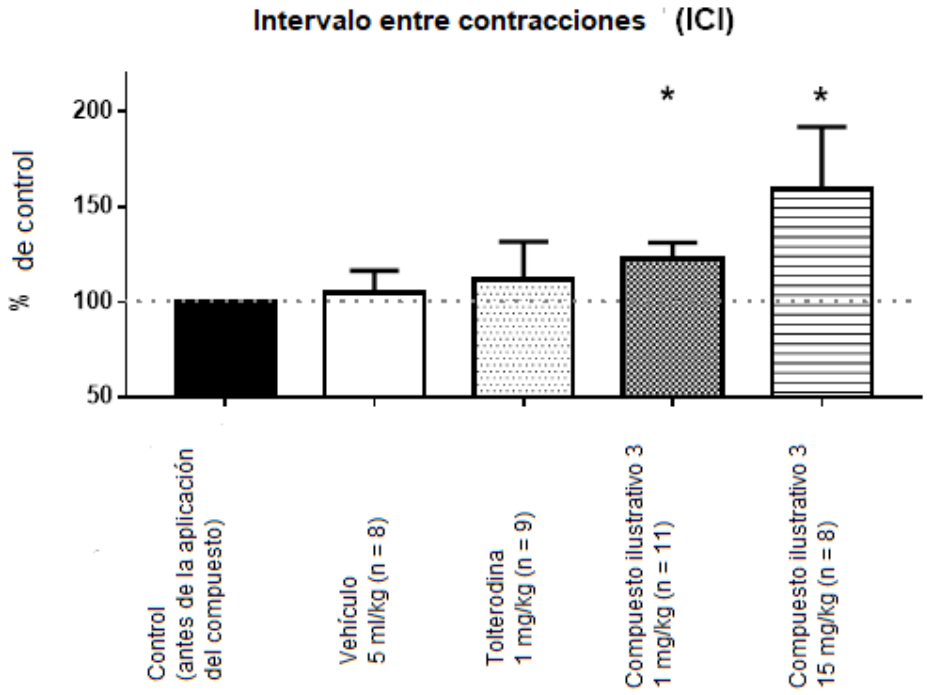

Peso de la vejiga normalizado a 100 g de peso corporal
Peso de la vejiga (mg) / 100 g de peso corporal
80
60
40
20
0
*
p = 0.0190
DMSO/PBS (5/95) n=14
Compuesto ilustrativo 3 15 mg/kg n = 15
Compuesto ilustrativo 3 60 mg/kg n = 15
Prueba-T, 1 lateral, medio +/- SEM

Figura 12



Prueba U de Mann-Whitney unilateral, medio +/- SEM
p = 0,0377: Veh. vs. Compuesto ilustrativo 3 1 mg/kg
P = 0,0415: Veh. vs. Compuesto ilustrativo 3 15 mg/kg

Figura 13

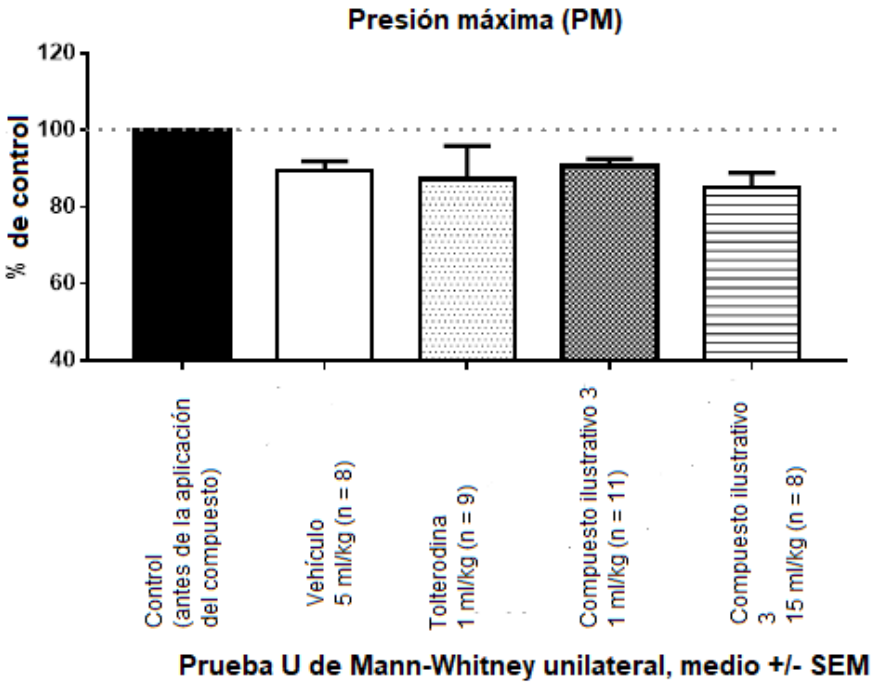
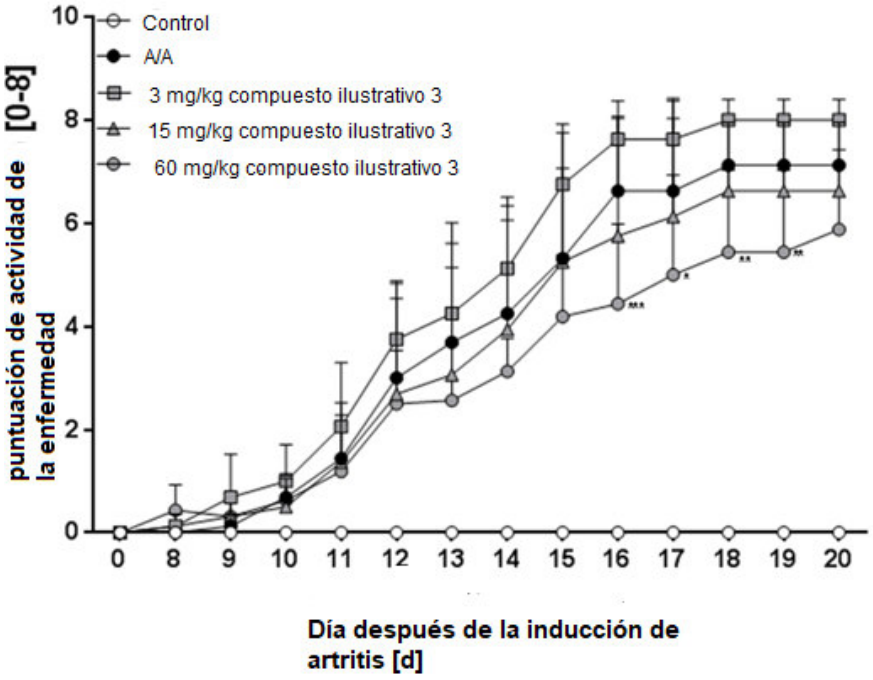

Presión máxima (PM)
% de control
120
100
80
60
40
Control (antes de la aplicación del compuesto)
Vehículo 5 ml/kg (n = 8)
Tolterodina 1 ml/kg (n = 9)
Compuesto ilustrativo 3 1 ml/kg (n = 11)
Compuesto ilustrativo 3 15 ml/kg (n = 8)
Prueba U de Mann-Whitney unilateral, medio +/- SEM

Figura 14

A


Control
A/A
3 mg/kg compuesto ilustrativo 3
15 mg/kg compuesto ilustrativo 3
60 mg/kg compuesto ilustrativo 3
puntuación de actividad de la enfermedad [0-8]
0
2
4
6
8
10
0
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Día después de la inducción de artritis [d]

B

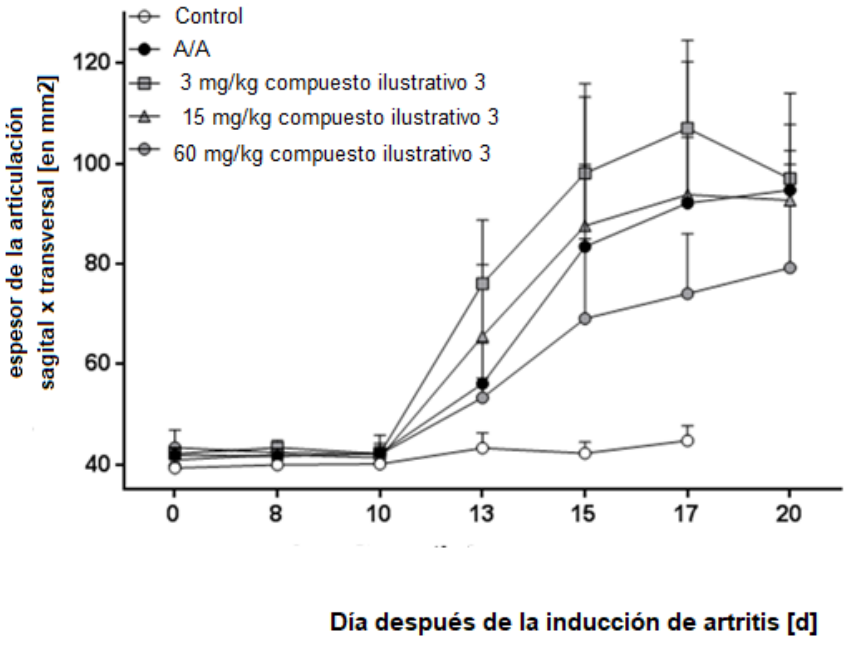

Control
A/A
3 mg/kg compuesto ilustrativo 3
15 mg/kg compuesto ilustrativo 3
60 mg/kg compuesto ilustrativo 3
espesor de la articulación sagital x transversal [en mm2]
40
60
80
100
120
0
8
10
13
15
17
20
Día después de la inducción de artritis [d]

Figura 15

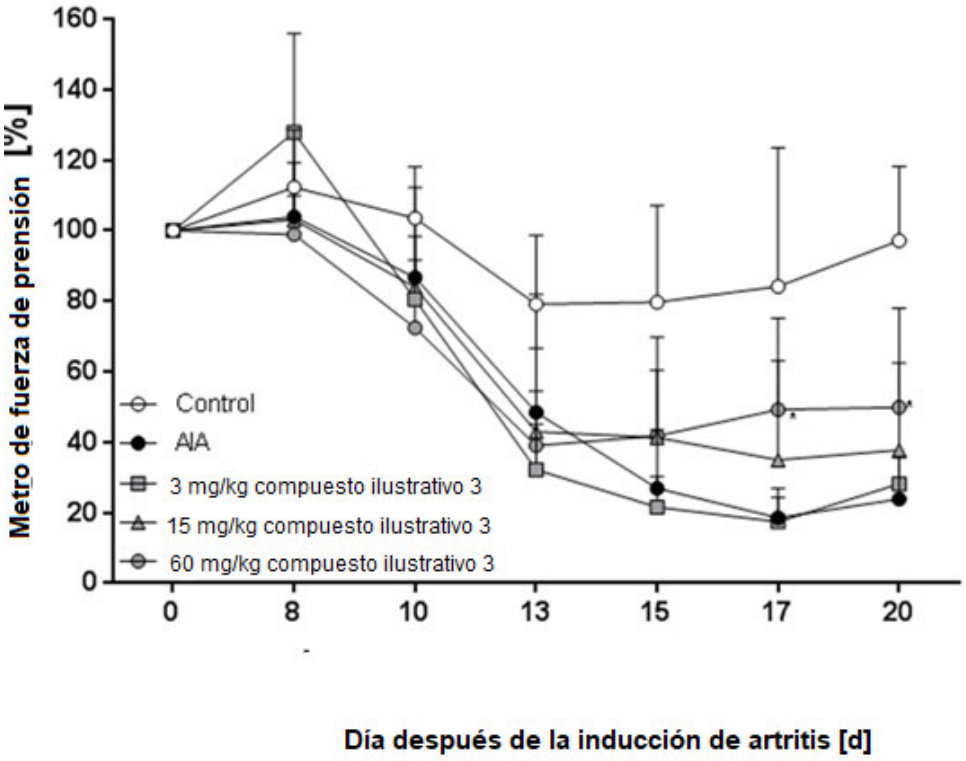
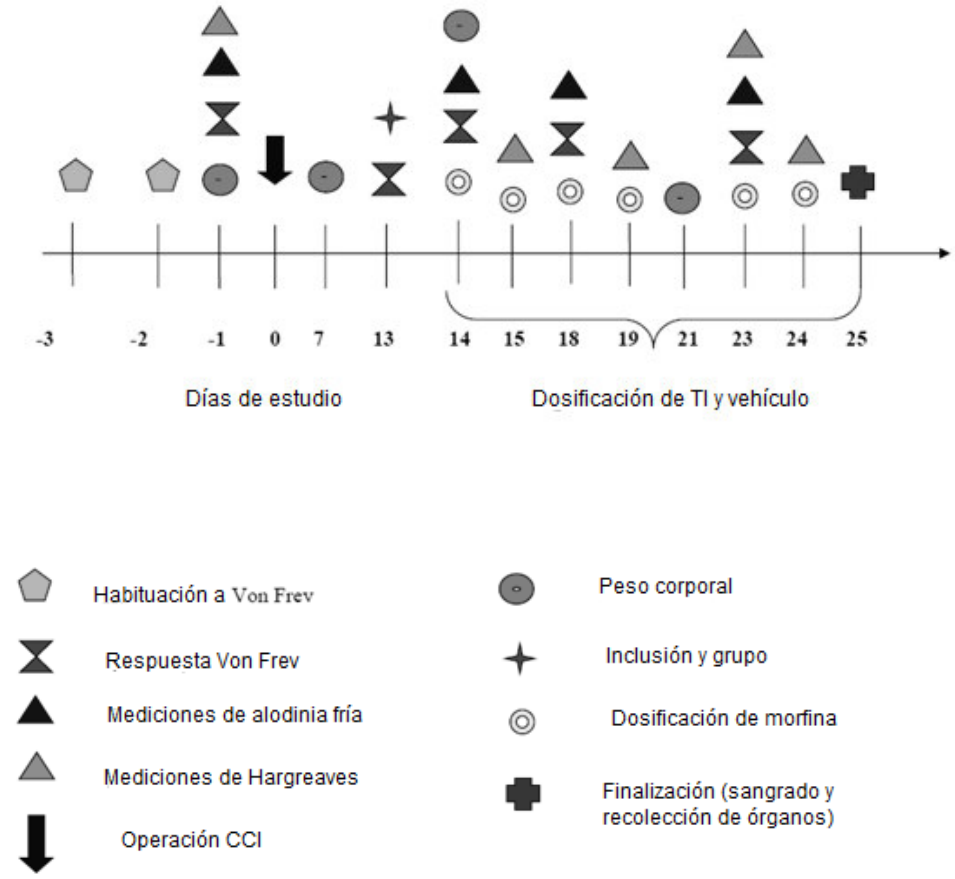

Metro de fuerza de prensión [%]
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
8
10
13
15
17
20
Control
AIA
3 mg/kg compuesto ilustrativo 3
15 mg/kg compuesto ilustrativo 3
60 mg/kg compuesto ilustrativo 3
Día después de la inducción de artritis [d]

Figura 16


-3
-2
-1
0
7
13
14
15
18
19
21
23
24
25
Días de estudio
Dosificación de TI y vehículo
Habituación a Von Frev
Respuesta Von Frev
Mediciones de alodinia fría
Mediciones de Hargreaves
Operación CCI
Peso corporal
Inclusión y grupo
Dosificación de morfina
Finalización (sangrado y recolección de órganos)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, BÄURLE,Stefan
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, DYRKS,Thomas
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, GRÖTICKE,Ina
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, KLAR,Jürgen
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, NAGEL,Jens
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, RAUSCH,Alexandra
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, ROTGERI,Andrea
VIII-2-1(iii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, SCHMIDT,Nicole
VIII-2-1(iii)		EVOTEC (UK) LIMITED was entitled as employer of the inventor, DAVENPORT,Adam James
VIII-2-1(iii)		EVOTEC (UK) LIMITED was entitled as employer of the inventor, STIMSON,Christopher
VIII-2-1(iiii)		an agreement between EVOTEC (UK) LIMITED and EVOTEC AG, dated 01 January 2008 (01.01.2008)
VIII-2-1(iiii)		an agreement between EVOTEC AG and BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, dated 02 November 2017 (02.11.2017)

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/EP2017/083290	18.12.2017	23.12.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D333/58 C07D231/12 C07D231/56 C07D333/28 C07D333/38 C07D233/64 C07D241/12 C07D495/04 C07D277/56 C07D213/56 A61K31/415 A61P29/00

Applicant
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

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 and 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.

Name and mailing address of the ISA:

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

Date of completion of this opinion
see form PCT/ISA/210

Authorized Officer
Grégoire, Ariane
Telephone No. +49 89 2399-0

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. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

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	1-22
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2012/103583 A1 (BIONOMICS LTD [AU]; HARVEY ANDREW [AU]; FLUCK AUDREY [FR]; GIETHLEN BR) 9 August 2012 (2012-08-09)cited in the application

D2 WO 2012/059776 A1 (RICHTER GEDEON NYRT [HU]; BEKE GYULA [HU]; BENYEI GYULA ATTILA [HU]; B) 10 May 2012 (2012-05-10)cited in the application

Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

The compounds of D1 have a methylene chain between the central phenyl ring and the amide linked to the cyclopropyl ring. Furthermore the present definition of R^2 does not encompass any terminal amide as present for the compounds disclosed in Document D1 (R^6CONH-).

The compounds of D2 differ inter alia in that the cyclopropyl ring is not substituted on the carbon linked to the amide whereas present R^2 definition can not be hydrogen.

The presently claimed compounds being novel over the art, pharmaceutical compositions comprising them as well as their use for the treatment of the diseases mentioned in the claims are novel as well.

The requirements of Art. 33(2) PCT are fulfilled.

Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

Document D1 is the closest prior art since it discloses compounds having the same activity, i.e. antagonists of bradykinin B1.

The claimed compounds have at least two structural differences as indicated above.

The technical problem is the provision of further antagonists of bradykinin B1 useful for the treatment of e.g. inflammatory diseases.

Biological data provided on pages 351-371 (see tables) show that a representative set of compounds as claimed solve the problem raised.

Starting from D1, the skilled person would have had no reason to modify essential structural elements of the compounds disclosed therein to arrive at the presently claimed compounds.

The compounds of D2 are useful for treatment of inflammatory diseases but through a different biological mechanism. They are moreover structurally different from those presently claimed.

The requirements of Art. 33(3) PCT are fulfilled.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
BHC163007-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2017/083290	18 December 2017 (18-12-2017)	23 December 2016 (23-12-2016)
Applicant		
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

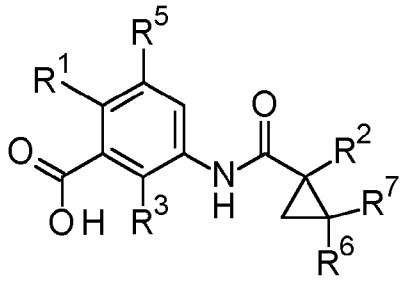
   CARBOXYLIC ACID AROMATIC AMIDES AS ANTAGONISTS OF BRADYKININ B1 RECEPTOR

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to carboxylic acid aromatic amides compounds of general formula (I) as described and defined herein, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a diseaseas a sole agent or in combination with other active ingredients.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/083290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D333/58 C07D231/12 C07D231/56 C07D333/28 C07D333/38
C07D233/64 C07D241/12 C07D495/04 C07D277/56 C07D213/56
A61K31/415 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/103583 A1 (BIONOMICS LTD [AU]; HARVEY ANDREW [AU]; FLUCK AUDREY [FR]; GIETHLEN BR) 9 August 2012 (2012-08-09) cited in the application claims 1, 4-10	1-22
A	WO 2012/059776 A1 (RICHTER GEDEON NYRT [HU]; BEKE GYULA [HU]; BENYEI GYULA ATTILA [HU]; B) 10 May 2012 (2012-05-10) cited in the application claims 1, 16, 18, 21	1-22

☐ 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 application or patent 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
8 February 2018	22/02/2018

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

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/083290

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012103583 A1	09-08-2012	AU 2012212393 A1	14-03-2013
		EP 2670731 A1	11-12-2013
		US 2014031395 A1	30-01-2014
		US 2015246029 A1	03-09-2015
		WO 2012103583 A1	09-08-2012
WO 2012059776 A1	10-05-2012	AU 2011324958 A1	06-06-2013
		BR 112013011192 A2	02-08-2016
		CA 2812655 A1	10-05-2012
		CN 103201276 A	10-07-2013
		CU 20130065 A7	31-07-2013
		EA 201300541 A1	30-08-2013
		EP 2635567 A1	11-09-2013
		HU E026652 T2	28-07-2016
		JP 2013542951 A	28-11-2013
		KR 20130130733 A	02-12-2013
		NZ 610699 A	28-08-2015
		SG 189833 A1	28-06-2013
		US 2013217702 A1	22-08-2013
		WO 2012059776 A1	10-05-2012