



No. 12-075407- -00007-0000

Fecha: 2013-10-24 16:50:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

As. 120.475

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12 075.407**– solicitud de patente de invención a favor de **RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A.** Título **DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE CALCIO ACTIVADOS POR LA LIBERACIÓN DE CALCIO.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 13296 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 30 de Julio de 2013.

Atentamente nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones, las cuales se encuentran enteramente sustentadas en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y no exceden en ningún momento el alcance de la materia inicialmente reivindicada. Adjuntamos también el recibo correspondiente a la tasa de estudio de cuatro (4) reivindicaciones adicionales.

De acuerdo con lo anterior, es de notar que las reivindicaciones objetadas por divulgar materia no patentable fueron eliminadas del actual pliego reivindicatorio. Así, el nuevo pliego no hace referencia a los posibles usos de los compuestos que se reivindican, ni a métodos de tratamiento, por lo cual se considera superada tal objeción.

En cuanto a la objeción relativa al título de la solicitud, respetuosamente consideramos que el mismo es claro y cataloga de manera apropiada la presente invención, por lo cual no se llevó a cabo ninguna modificación al respecto.

Por otro lado, aunque no coincidimos con la objeción de la reivindicación 1, llevamos a cabo las restricciones pertinentes con el fin de definir con mayor claridad los compuestos divulgados. En este orden de ideas, se delimitaron los posibles grupos Ar a aquellos divulgados previamente en la reivindicación 5 –lo cual se encuentra apropiadamente sustentado en el párrafo [0029] y en los **135 ejemplos** incluidos en la presente solicitud–, y del mismo modo se revisaron las posibles variables de cada uno de los sustituyentes divulgados a fin de que la totalidad de la materia divulgada sea clara y concisa. Adicionalmente, deseamos resaltar que los ejemplos en la solicitud de patente son tan solo ilustrativos de la materia reivindicada pero de ninguna manera se deben considerar limitativos de la misma.

Así pues, consideramos que la nueva reivindicación 1, tras las modificaciones y ajustes realizados, es concisa y encuentra total sustento en el capítulo descriptivo, por lo tanto respetuosamente solicitamos sea reconsiderada la mencionada objeción.

Nivel inventivo

La reivindicación 1 fue considerada obvia en vista de los documentos D1 (*“Preventive or remedy for bowel disease”*, EP1875925) y D2 (*“Novel potent and selective calcium release-activated calcium (CRAC) channel inhibitors. Part 1: synthesis and inhibitory activity of 5-(1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamides”*, Yonetoku et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006) 4750–4760), frente a lo cual exponemos nuestros argumentos, teniendo en cuenta las modificaciones ya mencionadas.

Tales documentos D1 y D2 divulgan respectivamente compuestos inhibidores de la liberación de calcio (CRAC) empleados en el tratamiento de enfermedades intestinales, y compuestos derivados de pirazol-tienofencarboxamidas que exhiben

ese mismo mecanismo de acción, por lo cual ambos son considerados el estado de la técnica cercano a la invención aquí reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto por el señor Examinador, la presente invención se diferencia de la anterioridad descrita en D1 en que ésta última no comprende todos y cada uno de los compuestos que se reivindican. En este sentido y tras examinar cuidadosamente dicha anterioridad, encontramos que no hay allí ninguna instrucción que motive incluir la variedad de sustituyentes reivindicados, por lo tanto consideramos que no hay lugar a la objeción señalada.

Ahora bien, en cuanto al documento D2, es posible notar que los compuestos divulgados en tal artículo científico son excluidos de la presente solicitud, por lo tanto no constituyen una guía para que una persona normalmente versada en la materia pueda lograr de manera obvia la variedad de compuestos que se reivindican aquí, teniendo la certeza de que serán útiles como inhibidores de la liberación de calcio (CRAC).

Así pues, considerando que ninguno de los documentos D1 o D2 logra anticipar o sugerir la materia aquí reivindicada, no encontramos razón por la cual la presente invención podría derivarse de manera obvia a partir de dichas anterioridades, teniendo en cuenta que el versado en la materia pudo haber llevado a cabo un sinnúmero de modificaciones estructurales a las moléculas disponibles en el arte sin necesariamente obtener compuestos farmacéuticamente aprovechables.

Por otra parte, suponiendo que las anterioridades sí brindaran instrucción para incluir cualquier variedad de grupos sustituyentes en el compuesto reivindicado, cabe resaltar que –como es bien sabido en el campo farmacéutico–, no existe garantía de que al modificar estructuralmente una molécula puedan obtenerse otras similares con actividad mejorada; por el contrario, debe tenerse en cuenta que dicha modificación estructural puede desencadenar en pérdida de la actividad o incluso promover la incidencia de efectos adversos o toxicidad. Dado que las anterioridades no sugieren las diferentes modalidades de la materia aquí reivindicada ni hacen alusión a la actividad que podría lograrse incluyendo determinados sustituyentes, nos permitimos

Y

afirmar que los documentos D1 y D2 no constituyen suficiente soporte para que el versado en la materia logre la presente invención sin usar la actividad inventiva.

A este respecto, es válido añadir que la invención, tal y como se describe en la actual reivindicación 1, comprende una variedad de posibles sustituyentes del radical Ar que fueron cuidadosamente seleccionados en pro de la actividad y selectividad esperada, lo cual, reiteramos, no es fruto del azar e involucra necesariamente el uso de la capacidad inventiva. En consecuencia, cada una de las posibles modalidades de la materia reivindicada constituye una molécula eficaz y lo suficientemente selectiva en la inhibición de los canales CRAC, lo cual no podría haber sido intuitivo a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

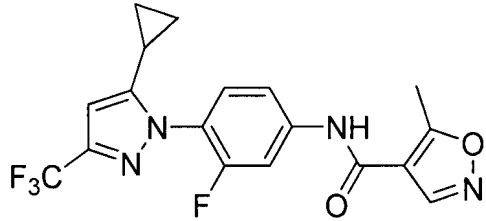
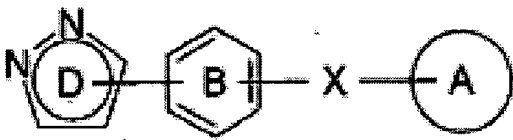
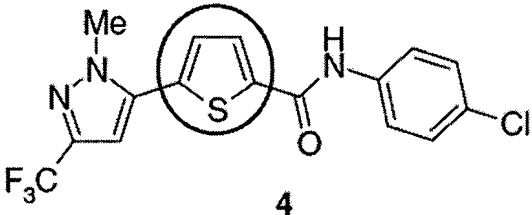
Partiendo entonces de que las anterioridades citadas por el señor Examinador fallan en divulgar la variedad de sustituyentes de los compuestos aquí reivindicados y la respectiva actividad que exhiben, no encontramos sustento a la objeción manifestada por su Despacho y por lo tanto, respetuosamente solicitamos sea retirada.

Por otra parte, nos permitimos señalar que la presente invención no se rige bajo las enseñanzas de los documentos D1 y D2, los cuales divulgan moléculas en las que la variable Ar corresponde a los grupos fenileno no-sustituido o 2-tienilo. Teniendo en cuenta que tal restricción estructural no se ve reflejada en las diferentes modalidades de los compuestos que se reivindican, es posible afirmar que las enseñanzas de tales anterioridades alejan notoriamente al versado en la materia de la invención, por lo que consideramos que ésta no es obvia a la luz de dichos documentos.

Para sustentar la anterior afirmación, a continuación presentamos una comparación estructural entre los compuestos representativos de las anterioridades y de la presente invención:

Tabla 1.

Comparación estructural entre la presente invención y sus anterioridades

Invención		El grupo Ar corresponde a un <u>fenileno sustituido</u>
D1		B es un grupo <u>fenileno no sustituido</u>
D2		El grupo señalado corresponde a <u>2-tienilo</u>

La anterior comparación refuerza una vez más nuestra posición, según la cual el radical correspondiente a Ar en las anterioridades no es sustituido, mientras que en la presente invención dicho radical Ar sí se sustituye.

Entre otras cosas, nos permitimos agregar que además de oponerse de manera clara a lo divulgado en los documentos D1 y D2, la presente invención **supera un prejuicio técnico** expuesto por dichas anterioridades, en donde se establece claramente que los grupos fenileno no-sustituido y/o 2-tienilo son estructuralmente esenciales en la obtención de la actividad inhibitoria de los canales CRAC.

En este orden de ideas, pese a no incluir ninguno de los mencionados grupos fenileno no-sustituido o 2-tienilo, la invención demuestra una **eficaz actividad inhibitoria de CRAC**, con lo que desvirtúa las creencias previas y establece un claro avance en el estado del arte al permitir un diverso tipo de sustituyentes sin perjudicar o afectar la actividad esperada. Con respecto a lo anterior, cabe resaltar que la actividad de las moléculas sintetizadas fue debidamente comprobada mediante la realización de

ensayos biológicos de inhibición de los canales CRAC *in vitro*, cuyos resultados se reportan ampliamente en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, confirmando así las propiedades y el efecto logrado por la presente invención.

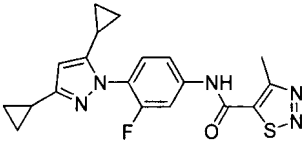
Por otro lado, contrario a lo mencionado por el señor Examinador, nos permitimos aclarar que, fruto de la extensa experimentación e investigación de los inventores, la invención introduce sorpresiva e inesperadamente los siguientes aportes:

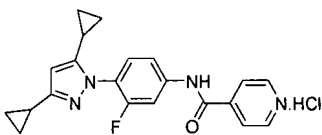
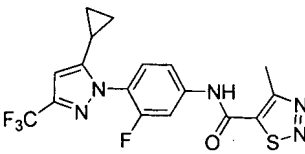
- Aquellos compuestos que incluyen grupos fenileno sustituido, piridinil y/o pirimidinil en la posición Ar, presentan una ventajosa actividad inhibitoria de los canales CRAC;
- Es posible mejorar la actividad de éste tipo de moléculas al incluir sustituyentes como trifluorometilo y ciclopropilo en el anillo pirazol (variable Hy según la presente invención).

Los anteriores aspectos fueron debidamente comprobados con la realización de ensayos biológicos, más específicamente mediante el ensayo de inhibición de los canales CRAC *in vitro* en células Jurkat, el cual se explica detalladamente en el capítulo descriptivo. Los resultados de dicho ensayo se encuentran consignados en la Tabla 1A, la cual adaptamos a continuación como soporte a lo mencionado anteriormente:

Tabla 2.

Adaptado de la Tabla 1A de la presente solicitud

Compuesto	Característica esencial	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)
 Ejemplo 28	Presenta un grupo <u>fenileno sustituido</u>	100	60,31

 Ejemplo 35	Presenta sustituyentes del tipo <u>ciclopropilo</u> en el anillo pirazol	100	184.6
 Ejemplo 82	Presenta sustituyentes de los tipos <u>trifluorometilo</u> y <u>ciclopropilo</u> en el anillo pirazol	100	35,72

Así pues, habiendo ilustrado algunos de los compuestos que, de manera inesperada, presentaron una ventajosa actividad inhibitoria de los canales CRAC presentando un **grupo fenileno sustituido**, la invención sí exhibe un efecto técnico sorprendente, lo cual constituye un indicio adicional del nivel inventivo de la misma, el cual solicitamos sea reconocido por su Despacho.

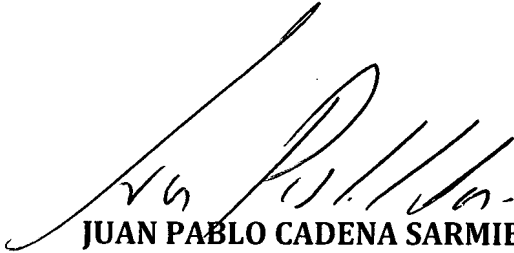
Finalmente, como muestra adicional de las ventajas asociadas a la presente invención por encima del arte previo, es pertinente mencionar que en el campo técnico existía hasta ahora el problema de no contar con alternativas farmacéuticas viables y adecuadas para el uso terapéutico dado que las alternativas disponibles carecen de potencia y selectividad suficientes respecto a los canales VOC, lo cual se ve reflejado en una alta incidencia de eventos adversos, que a su vez restringen la utilidad terapéutica de una molécula activa.

En este sentido, considerando el problema técnico de desarrollar moduladores de los canales CRAC que exhiban una selectividad suficiente sobre los canales VOC, la invención establece un nuevo adelanto terapéutico frente a las anterioridades descritas en los documentos D1 y D2, por lo que respetuosamente solicitamos sea reconsiderada la objeción respecto al nivel inventivo de la misma.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70ª No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

120475 9

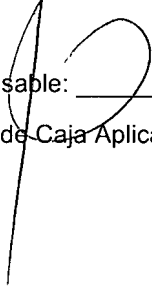
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0086265
		Bogotá D.C., Agosto 28 de 2013 - 16:55:19

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599243536	28/08/2013	38.190.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

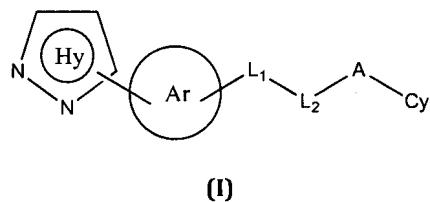
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

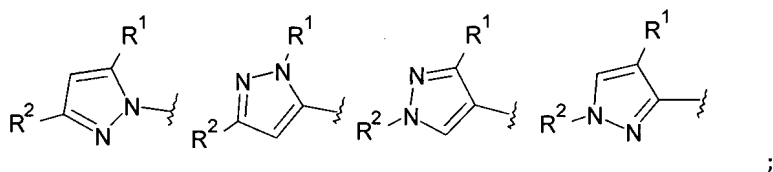
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o un tautómero, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

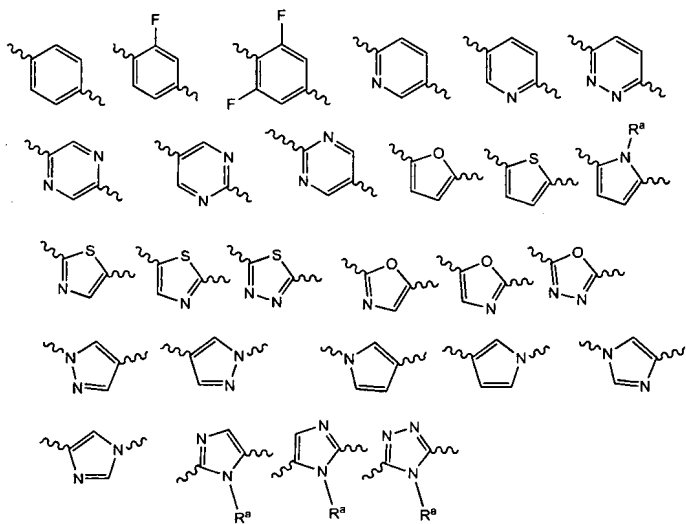
el anillo Hy representa



opcionalmente sustituido con R''';

R¹ y R² son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₍₃₋₅₎, sustituido o sin sustituir, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b, CN y COOH;

el anillo Ar se selecciona de:



11

L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH- o -S(=O)_qNH- o -NH-CR'R"-;

A se encuentra ausente o es seleccionado entre -(CR'R")-, O, S(=O)_q, C(=X) y -NR^a;

R' y R" son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alqueno C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alquino C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir y cicloalquilo C₍₃₋₅₎ sustituido o sin sustituir, o R' y R" pueden juntarse para formar un anillo de 3-6 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual, de manera opcional, puede incluir uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser los mismos o ser diferentes y ser seleccionados entre O, NR^a y S;

R''' se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alqueno C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alquino C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir y cicloalquilo C₍₃₋₅₎, sustituido o sin sustituir;

en cada ocurrencia de X, este es independientemente seleccionado entre O, S y -NR^a;

Cy se selecciona entre grupo cicloalquilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico monocíclico, sustituido o sin sustituir, grupo arilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, y grupo heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir;

en cada ocurrencia de R^a y R^b, estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterocicliclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando R^a y R^b están directamente unidos a un mismo átomo, ellos pueden juntarse para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o sin saturar, el cual, de manera opcional, puede incluir uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados entre O, NR^c y S;

en cada ocurrencia de R^c y R^d, estos pueden ser los mismos o ser diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo

2

sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están directamente unidos a un mismo átomo, ellos pueden ser juntarse para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o sin saturar, el cual, de manera opcional, puede incluir uno o más heteroátomos, los cuales son los mismos o son diferentes y son seleccionados entre O, NH y S;

en cada ocurrencia de Y, este se selecciona entre O, S y -NR^a; y

en cada ocurrencia de q, de manera independiente, este representa 0, 1 ó 2;
con la salvedad que

i) a) ambos R¹ y R² al mismo tiempo no representan CF₃,

b) ambos R¹ y R² al mismo tiempo no representan CH₃,

c) cuando R¹ es CF₃ entonces R² no es CH₃ y

d) cuando R¹ es CH₃ entonces R² no es CF₃; y

ii) el compuesto de la fórmula (I) no incluye:

(6-(3-ciano-1-metilpirazol-4-il)-2-[[2-(3-fluorofenil)etil]amino](3-piridil))-N-3-piridilmetil) carboxamida;

ácido 1-{3-Cloro-5-[4-2-fluoro-3-trifluorometil-fenil]-tiazol-2-ilcarbamoyl}-piridin-2-il}-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

N1-(4-(1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-metilfenil)-3-iodo-N2-(2-metil-1-(metiltio)propan-2-il)ftalamida;

N1-(4-(1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-metilfenil)-3-iodo-N2-(2-metil-1-(metilsulfinil)propan-2-il)ftalamida;

N1-(4-(1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-metilfenil)-3-iodo-N2-(2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-il)ftalamida;

N1-(4-(1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-metilfenil)-3-iodo-N2-(1-(metiltio)propan-2-il)ftalamida;

N1-(4-(1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-metilfenil)-3-iodo-N2-(1-(metilsulfinil)propan-2-il)ftalamida;

N1-(4-(1-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-metilfenil)-3-iodo-N2-(1-(metilsulfonil)propan-2-il)ftalamida;

13

ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-[(4-clorofenil)amida] 2-{{[2-fluoro-4-(5-metoximetil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]amida}}; ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-[(4-clorofenil) amida] 2-{{[2-fluoro-4-(3-metoximetil-5-metil-pirazol-1-il)fenil]amida}};

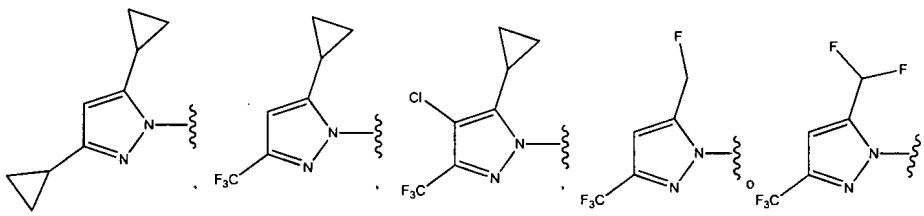
ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-[(4-clorofenil)amida] 2-{{[2-fluoro-4-(5-metoximetil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]amida}};

ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-[(4-clorofenil) amida] 2-{{[2-fluoro-4-(3-metoximetil-5-metil-pirazol-1-il)fenil]amida}};

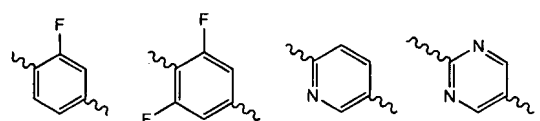
4-Amino-3-{4-((5-(4-ciano-1-metil-5-metiltio-1H-pirazol-3-il)tiofeno-2-sulfonyl amino) fenil) furo[2,3-d] pirimidina;

ácido 5-(4-Ciano-1-metil-5-metilsulfanyl-1-H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico [((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-trifluorometil-fenil]-amida;

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Hy se selecciona entre



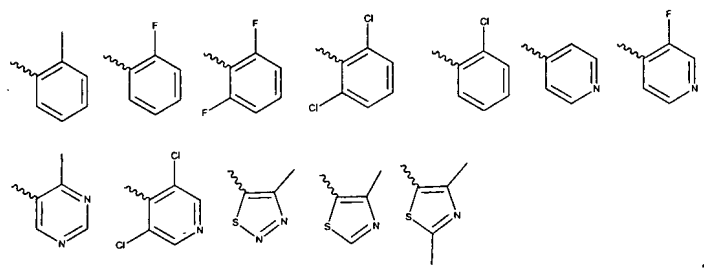
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde Ar ese selecciona de



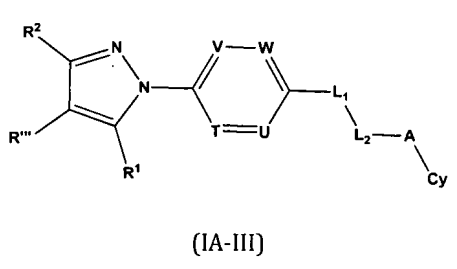
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(=O)-.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A se encuentra ausente o se selecciona entre -(CR'R'')- o -NR^a.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Cy se selecciona de



7. Un compuesto de la fórmula



o un tautómero, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ y R² son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CH₂F, CHF₂, CF₃, ciclopropilo con la salvedad que R¹ y R² no representan CF₃ al mismo tiempo;

T se selecciona de manera independiente entre CF y N y cada uno de U, V y W es CH;
o

V se selecciona de manera independiente entre CF y N y cada uno de T, U y W es CH;

L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(=O)-, -C(=O)NH-, o -NH-CR'R''-;

A se encuentra ausente o es seleccionado entre -(CR'R'')- y -NR^a;

en cada ocurrencia de R' y R'', estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno o un grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir o R' y R'' pueden juntarse para formar un anillo de 3-6 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual, de manera opcional, puede incluir uno o más heteroátomos los cuales pueden ser los mismos o ser diferentes y son seleccionados entre O, NR^a y S;

R''' se selecciona entre hidrógeno, o halógeno;

15

Cy se selecciona entre un grupo cicloalquilo monocíclico sustituido o sin sustituir, un grupo heterociclilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, un grupo arilo monocíclico, sustituido o sin sustituir y un grupo heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir;

en cada ocurrencia de R^a y R^b , estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando los sustituyentes R^a y R^b están directamente unidos a un mismo átomo, ellos pueden juntarse para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o sin saturar, el cual, de manera opcional, puede incluir uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser los mismos o ser diferentes y son seleccionados entre O, NR^c y S;

en cada ocurrencia de R^c y R^d , estos pueden ser los mismos o ser diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están directamente unidos a un mismo átomo, ellos pueden juntarse para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o sin saturar, el cual, de manera opcional, puede incluir uno o más heteroátomos, los cuales son los mismos o son diferentes y son seleccionados entre O, NH y S;

en cada ocurrencia de Y, este se selecciona entre O, S y $-NR^a$; y

en cada ocurrencia de q, este, de manera independiente, representa 0, 1 o 2.

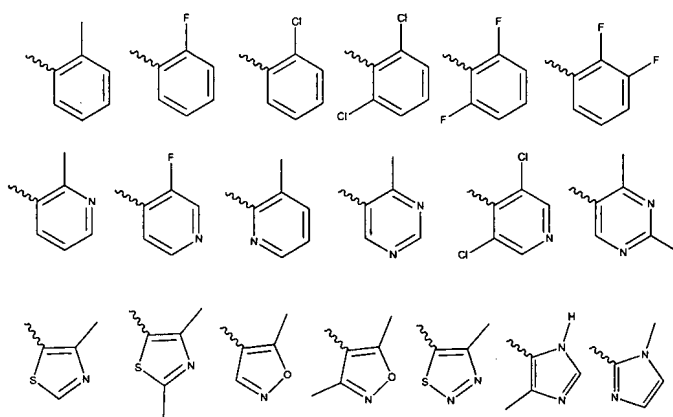
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es ciclopropilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde T es CF o N y U, V y W son CH, CF o N.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde A se encuentra ausente.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde Cy es



13. Un compuesto seleccionado entre:

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2-metil benzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-difluorobenzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,6-difluorobenzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-nicotinamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-isonicotinamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

17

N-[4-(4-cloro-3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;

6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*o*-tolilnicotinamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-2-fluorobenzamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-2,3-difluorobenzamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-2,6-difluorobenzamida;

dihidrocloruro de *N*-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}nicotinamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}isonicotinamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-4-metil-3-fluoroisonicotinamida;

3,5-dicloro-*N*-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}isonicotinamida;

N-{6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)acetamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-2-il)acetamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-3-il)acetamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluoro-*N*-(4-metiltiazol-5-il)metil] anilina;

1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il) urea;

1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metiltiazol-5-il) urea;

1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metilpirimidin-5-il) urea;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-5-metilisoxasol-4-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3,5-dimetilisoxasol-4-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-metilbenzamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,3-difluorobenzamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil} nicotinamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil} isonicotinamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3-fluoroisonicotinamida;

3,5-dicloro-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil} isonicotinamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-*N*,4-dimetilpirimidina-5-carboxamida;

N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-(4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil)-2-(piridin-2-il) acetamida;

N-(4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil)-3-(4-metilpirimidin-5-il) urea;

N-(4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil)-2,6-diclorobenzamida;

4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-3-fluorobenzamida;

4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-3-fluorobenzamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-2-metilbenzamida;

2-cloro-*N*-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)benzamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-2-fluorobenzamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-2,3-difluorobenzamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-2,6-difluorobenzamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il) picolinamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il) nicotinamida;

N-(6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida;

N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il} isonicotinamida;

N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3-fluoroisonicotinamida;

3,5-dicloro-*N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il} isonicotinamida;

N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida;

N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-4-il)acetamida;

N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

1-{6-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3-(4-metiltiazol-5-il)urea;

6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)nicotinamida;

6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)nicotinamida;

N-{6-[4-cloro-5-ciclopropil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2,6-difluorobenzamida;

3,5-dicloro-*N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil] isonicotinamida;

N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorobenzamida;

N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-1-fenilciclobutanocarboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metiloxazole-5-carboxamida;

N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluoro-*N*-(4-metilpirimidin-5-il) benzamida; y

N-{4-[3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida y *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida

o un tautómero, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto seleccionado entre:

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]benzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-metilbenzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,6-difluorobenzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,3-difluorobenzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-3-(metilsulfonyl)benzamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-(metilsulfonyl)benzamida;

2-cloro-*N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-(metiltio)benzamida;

2-cloro-*N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)benzamida;

hidrocloruro de *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil] nicotinamida;

hidrocloruro de *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil] isonicotinamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-3-fluoroisonicotinamida;

22

3,5-dicloro-*N*-(4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil)isonicotinamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-fenilacetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-1-fenilciclopropanocarboxamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-2-il)acetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-3-il)acetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-4-il)acetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piperazin-1-il)acetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-morfolinoacetamida;

N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]bencenosulfonamida;

3,5-dicloro-*N*-(4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)
isonicotinamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-
5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-
carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2,4-dimetiltiazol-5-
carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-5-metilisoxazol-4-
carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3,5-dimetilisoxazol-4-
carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-1-metil-1*H*-imidazole-2-
carboxamida;

N-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metil-1*H*-imidazole-5-
carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-metilbenzamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2,3-difluorobenzamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2,6-difluorobenzamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-(metilsulfonyl)benzamida;

2-cloro-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-5-(metiltio)benzamida;

2-cloro-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-5-(metilsulfonyl)benzamida;

hidrocloruro de *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}piridin-4-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-fluoroisonicotinamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metilpirimidina-5-carboxamida;

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2,4-dimetil pirimidine-5-carboxamida;

4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(4-metiltiazol-5-il)benzamida;

4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil) benzamida;

N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-2-il)acetamida;

N-{4-[5-(fluorometil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida;

N-{4-[5-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida

o un tautómero, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.