

J
GM

As. ~~125-661~~ 120.475

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-075407- -00008-0000

Fecha: 2014-01-10 15:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 34

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREA

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.

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 73016 del 29 de Noviembre de 2013, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución arriba citada No. 73016 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP1875925	<i>"Preventive or remedy for bowel disease"</i>	9/Enero/2008
D2	Yonetoku et al. Bioorganic & Mecidinal Chemistry 14 (2006) 4750– 4760	<i>"Novel potent and selective calcium-release-activated calcium (CRAC) channel inhibitor. Part 1: synthesis and inhibitory activity of 5-(1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamides"</i>	15/Julio/2006

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de D1 y D2.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada **"DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE CALCIO ACTIVADOS POR LA LIBERACIÓN DE CALCIO"**

FUNDAMENTOS

Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a las todas y cada una de las objeciones de la Resolución No. 73016 toda vez que en dicho análisis no se demostró de manera concluyente que la invención carecía de nivel inventivo. A continuación, me permito desvirtuar todas y cada una de las afirmaciones de su Despacho en contra del nivel inventivo de la invención y expuestas en la Resolución No. 73016.

Como primera medida, es oportuno mencionar que hemos realizado algunas modificaciones sobre el pliego reivindicatorio anterior, por tanto presentamos aquí un nuevo pliego conformado por catorce (14) reivindicaciones, las cuales mantienen

sustento en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y no exceden el alcance de la materia inicialmente divulgada.

Más específicamente, el señor Examinador notará que el sustituyente -CN fue eliminado de las posibles variables correspondientes a los radicales R¹ y R² divulgadas en la reivindicación 1, y que adicionalmente la misma reivindicación especifica ahora veinticinco estructuras concretas correspondientes a la variable Ar, lo cual se encuentra debidamente sustentado en el párrafo [105] de la Solicitud Internacional (No. PCT/IB2010/002535), así como en el capítulo descriptivo de la presente solicitud. Cabe resaltar que las anteriores restricciones fueron llevadas a cabo igualmente en la reivindicación 7, la cual reclama un compuesto de Fórmula IA-III.

Así pues, presentamos a continuación un fragmento de dichas reivindicaciones en donde se ilustran los veinticinco grupos funcionales que equivalen a la variable Ar, característica técnica esencial y definitiva que demuestra la entera patentabilidad de la presente invención, como será argumentado a lo largo de este memorial:

"(...) en donde el término sustituido hace referencia a una sustitución seleccionada entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo, (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, en donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, anillo heterocicliclalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cualquiera de los dos de R^x, R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir saturado o insaturado, el cual puede incluir

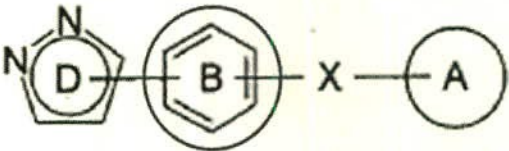
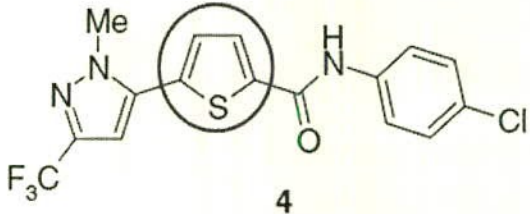
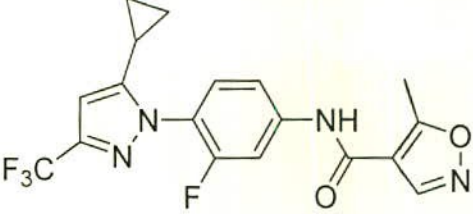
opcionalmente heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre O, NR^x o S en donde los sustituyentes en los ya mencionados grupos "sustituidos" no pueden ser sustituidos adicionalmente; (...)"

Respecto a la anterior modificación, consideramos oportuno aclarar que la misma obedece a la necesidad de resaltar y hacer aún más evidente la diferencia que existe entre la presente invención y el arte previo, como se comentará en detalle más adelante, en concordancia con la línea argumentativa presentada en la anterior Respuesta al Oficio técnico.

En este orden de ideas, es pertinente mencionar que los documentos D1 y D2 divulgan moléculas cuya variable Ar corresponde a grupos **fenileno no-sustituido** y **2-tienilo** respectivamente, como se ilustra a continuación:

Tabla 1.

Comparación estructural entre la presente invención y sus anterioridades

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

Teniendo en cuenta lo anterior, nos permitimos afirmar que de acuerdo con la materia divulgada en la reivindicación 1, ninguna de las posibles estructuras de la variable Ar

corresponde a un fenileno no-sustituido o a un 2-tienilo, por lo cual nos sorprende la insistencia en la objeción del señor Examinador dada la notoria diferencia entre el arte previo y la presente invención.

Similarmente, ninguna de las variables T, U, V y W –que conforman el anillo central de seis miembros del compuesto de Fórmula IA-III divulgado en la reivindicación 7– logran definir un grupo fenileno no-sustituido o 2-tienilo, y adicionalmente, ninguna de las reivindicaciones independientes 1 y 7 comprenden algún compuesto en donde el grupo pirazolilo se sustituya por –CN. Siendo esto opuesto a las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2, los cuales en ningún momento guían o motivan tales restricciones estructurales, solicitamos respetuosamente sea reconsiderada la decisión respecto a la patentabilidad de la presente invención.

Partiendo de esto, insistimos en que tanto el documento D1 como el documento D2 divulgan una serie de compuestos químicos cuyas características estructurales no son comparables con los compuestos de la presente invención dado que ninguno de estos guían o motivan las restricciones estructurales arriba mencionadas, sino que por el contrario, favorecerían una serie de compuestos distintos.

Centrándonos ahora en las divulgaciones de dichas anterioridades, es oportuno señalar que el documento D1, a pesar de divulgar cientos o incluso miles de compuestos, los mismos presentan como característica común un grupo fenileno no-sustituido asociado a la variable B –la cual equivaldría a la variable Ar de la presente invención al momento de realizar una comparación–. Luego entonces, considerando que la presente solicitud comprende en dicha posición un grupo fenileno sustituido, es evidente que la invención se opone rotundamente a tales enseñanzas, lo cual es aún más evidente en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio.

Asimismo, es posible afirmar que la invención no sólo no podría ser concebida a partir de dichas enseñanzas, sino que las mismas alejarían al versado en la materia de cada una de las características técnicas aquí reivindicadas teniendo en cuenta que para los compuestos divulgados en D1 resulta esencial y necesaria la presencia de dicho grupo fenileno no-sustituido para la obtención del efecto inhibitorio de los canales CRAC.

Dicho esto, y tras realizar una revisión cuidadosa del documento D1, concluimos en que dentro de la amplitud de sus divulgaciones, éste no contiene ninguna enseñanza que oriente al versado en la materia a desarrollar los compuestos reclamados por la presente solicitud y por tal razón, no hay lugar a considerarla obvia.

Ahora bien, en lo que respecta al documento D2, es posible notar que el anillo pirazolil de la molécula allí divulgada comprende sustituyentes $-CF_3$ y $-CH_3$, además del grupo fenileno no-sustituido ya mencionado, lo cual en ningún momento es concebido por la materia reivindicada. Contrariamente, la presente invención establece que la variable Ar de los compuestos reivindicados corresponde a un grupo **fenileno sustituido** en donde dicho sustituyente corresponde a cualquiera de los veinticinco compuestos mencionados arriba.

Así pues, además de alejarse de la presente invención, el documento D2 falla en sugerir tanto la sustitución de dicho anillo fenileno, como los posibles sustituyentes que comprende la misma, por tanto consideramos que la objeción insistente del señor Examinador carece de todo fundamento.

De modo adicional, es pertinente mencionar que la reivindicación 1 hace la salvedad de que cuando el radical R^1 corresponde a CF_3 , R^2 no es CH_3 y viceversa, por tanto no hay ningún atributo estructural de la presente invención que se asemeje de cualquier modo a las divulgaciones de dicho documento D2, el cual afirmamos no sugiere ni motiva las restricciones que presentan los compuestos reivindicados.

Más aún, es necesario reiterar que, en ausencia de cualquier instrucción del arte previo, el versado en la materia no contaba con ninguna expectativa de éxito al llevar a cabo modificaciones estructurales a la molécula en estudio, ya que, como bien sabrá el señor Examinador, resulta imposible predecir el impacto de una modificación estructural de esta naturaleza sobre una molécula farmacológicamente activa, lo cual podría derivar en pérdida de la actividad, o incluso promover la incidencia de efectos adversos y toxicidad.

Partiendo de dicha incertidumbre y de las ya señaladas carencias de los documentos D1 y D2, concluimos que sus enseñanzas son insuficientes y en ningún momento

motivan al versado en la materia a desarrollar moléculas como las reivindicadas, por lo cual solicitamos sea reconocida la no obviedad de la presente invención en vista de dichos documentos.

Adicionalmente, nos permitimos mencionar que la afirmación del señor Examinador en donde atribuye obviedad a la presente invención pese a que ninguno de los documentos D1 o D2 sugiere la sustitución del anillo fenileno es desconcertante, ya que como se ha demostrado, dichas anterioridades **evitan** precisamente llevar a cabo este tipo de sustitución.

Considerando este hecho como punto de partida, queremos insistir en que el estado de la técnica expone un prejuicio técnico según el cual los grupos fenileno no-sustituido y/o 2-tienilo son estructuralmente esenciales para la obtención de la actividad inhibitoria de los canales CRAC.

Considerando dicho prejuicio, cabe resaltar entonces que la presente invención

- i. **No** comprende un grupo fenileno no-sustituido;
- ii. **No** comprende un grupo 2-tienilo; y
- iii. **Sustituye** el grupo fenileno en mención con veinticinco posibles sustituyentes;

por tanto es notorio que la misma supera dicho prejuicio técnico además de demostrar un efecto técnico sorprendente e inesperado, lo cual solicitamos sea tenido en cuenta como indicios adicionales que evidencian el cabal cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

Así las cosas, insistimos en que la presente invención demuestra una eficaz actividad inhibitoria de CRAC a pesar de no incluir ninguno de los mencionados grupos fenileno no-sustituido o 2-tienilo con lo cual desvirtúa las creencias previas y establece un claro avance en el estado del arte, permitiendo a su vez la inclusión de un diverso tipo de sustituyentes sin perjudicar o afectar la actividad alcanzada, lo cual fue pertinentemente comprobado mediante la realización de ensayos biológicos *in vitro*,

cuyos resultados se reportan ampliamente en el capítulo descriptivo de la presente solicitud.

En este sentido, nos permitimos aclararle al señor Examinador que el Ejemplo 28 que menciona en la Resolución no fue el único ilustrado en la anterior Respuesta, y por demás pertenece a un amplio número de compuestos que fueron ensayados y cuya excelente actividad inhibitoria fue demostrada a través de ensayos biológicos.

Por lo anterior, consideramos que la afirmación *“es especulativo afirmar que el efecto mostrado por compuestos como el ejemplo 28 pueda ser extrapolable a dicha cantidad de compuestos”*, manifestada por el señor Examinador, es incorrecta toda vez que el capítulo descriptivo reporta que más de 135 compuestos de acuerdo con la presente invención fueron puestos a prueba de manera pertinente y en función de los resultados obtenidos, se solicita el privilegio de patente.

Invitamos entonces al señor Examinador a que se sirva revisar los contenidos del capítulo descriptivo, más específicamente las Tablas 1 y 1A adjuntas al presente memorial, en donde se puede apreciar la cantidad de moléculas sintetizadas, probadas y que presentan resultados satisfactorios de la inhibición de canales CRAC como prueba de la eficacia farmacológica alcanzada por la presente invención.

Retomando ahora el efecto técnico sorprendente que manifiesta la presente invención, el cual parece haber sido omitido por el señor Examinador al momento de examinar nuestra Respuesta al Oficio técnico, nos permitimos insistir de manera puntual en los siguientes aportes derivados de la extensa experimentación e investigación de los inventores:

- 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), lo cual se puede observar igualmente en las Tablas 1 y 1A adjuntas al presente memorial.

Así pues, la presente invención no solo supera el prejuicio técnico estructural ya mencionado sino que genera nuevos criterios aplicables al estado de la técnica, a partir de los cuales es posible concebir y desarrollar nuevas y mejores moléculas como las aquí reivindicadas para su uso en terapéutica.

Ya para finalizar, es pertinente mencionar que la presente invención exhibe otro indicio adicional de nivel inventivo al resolver un problema técnico de larga data en el estado de la técnica, ya que en el mercado no existen alternativas farmacéuticas viables y adecuadas para el uso terapéutico, toda vez que las alternativas disponibles no tienen ni la potencia ni la selectividad adecuada respecto a los canales VOC.

Teniendo en cuenta que tal falta de potencia y selectividad se ve resuelta por los compuestos aquí reivindicados, es evidente que la invención presenta entonces una alternativa terapéutica válida que permite **reducir la incidencia de efectos adversos**, ampliando la utilidad terapéutica de este tipo de moléculas activas.

En conclusión, la presente invención establece un nuevo adelanto terapéutico frente al estado de la técnica, y más puntualmente, frente a las anterioridades descritas en los documentos D1 y D2, por lo cual asumimos demostrado el total cumplimiento de los requisitos de patentabilidad por parte de la presente invención.

Con base en lo anterior, insistimos en que ninguna de las referencias citadas por el señor Examinador, ni sus argumentos, logran desvirtuar contundentemente el nivel inventivo de la presente invención, por lo cual su insistente objeción carece de todo fundamento.

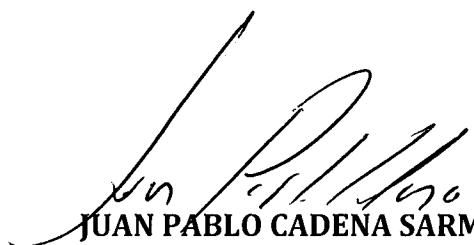
PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 73016 del 29 de Noviembre de 2013 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

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

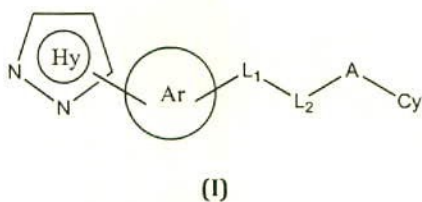
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

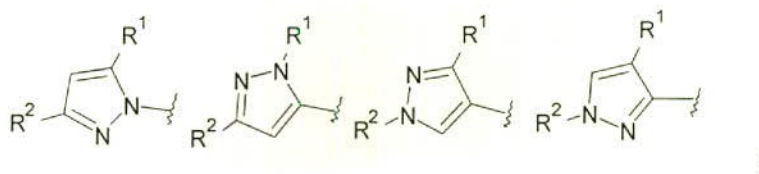
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



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

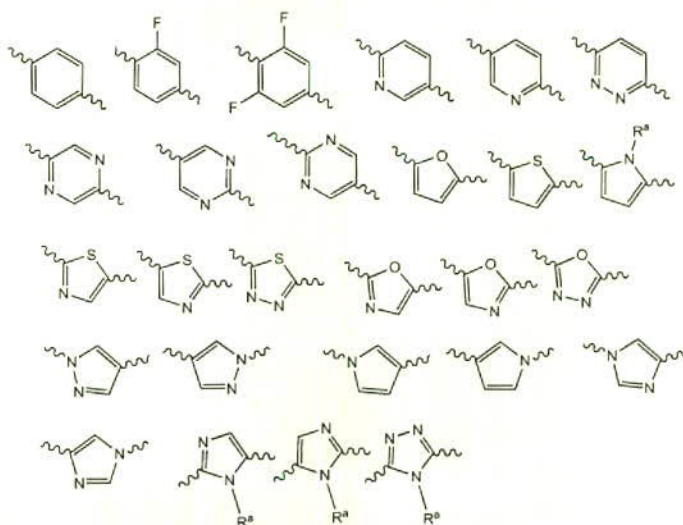
el anillo Hy representa



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 y COOH;

el anillo Ar se selecciona de:



2

L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH- 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 donde el término sustituido hace referencia a una sustitución seleccionada entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo, (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xR^z, -NR^xCONR^xR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, en donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cualquiera de los dos de R^x, R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir saturado o insaturado, el cual puede incluir opcionalmente heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre O, NR^x o S en donde los sustituyentes en los ya mencionados grupos "sustituidos" no pueden ser sustituidos adicionalmente;

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, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, 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, heterocililo 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 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 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 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 R^1 y R^2 al mismo tiempo no representan CF_3 ,

b) ambos R^1 y R^2 al mismo tiempo no representan CH_3 ,

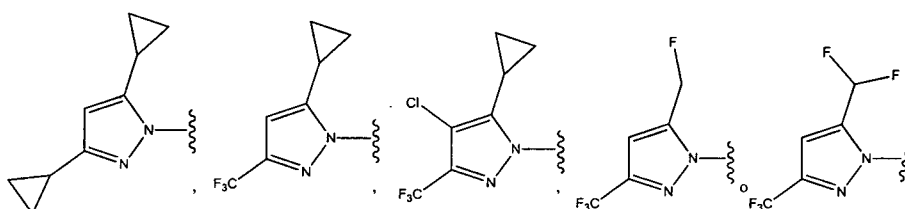
c) cuando R^1 es CF_3 entonces R^2 no es CH_3 y

d) cuando R^1 es CH_3 entonces R^2 no es CF_3 ; y

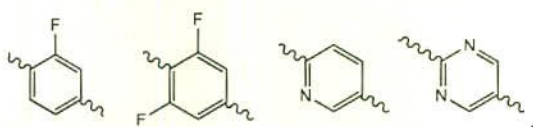
ii) el compuesto de la fórmula (I) no incluye:

(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-ilcarbamoil]-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-(metilsulfonyl)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-(metilsulfonyl)propan-2-il)ftalamida;
 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;

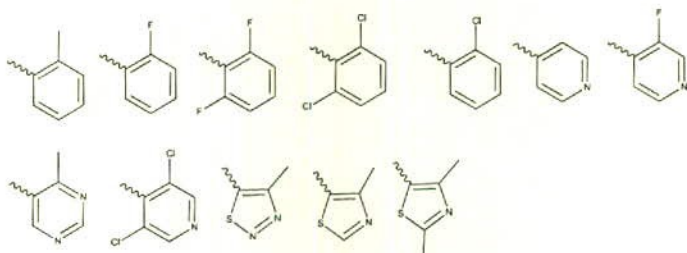
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Hy se selecciona entre



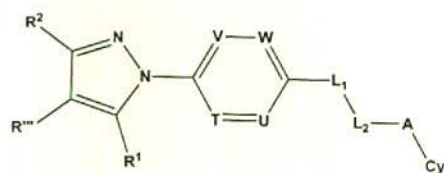
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde Ar ese selecciona de



4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde L_1 y L_2 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



(IA-III)

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

R^1 y R^2 son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CH_2F , CHF_2 , CF_3 , ciclopropilo con la salvedad que R^1 y R^2 no representan CF_3 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;

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 donde el término sustituido hace referencia a una sustitución seleccionada entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo, (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^yR^z, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, en donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, anillo heterocicliclalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cualquiera de los dos de R^x, R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir saturado o insaturado, el cual puede incluir opcionalmente heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre O, NR^x o S en donde los sustituyentes en los ya mencionados grupos "sustituidos" no pueden ser sustituidos adicionalmente

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, -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, heterocililo 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;

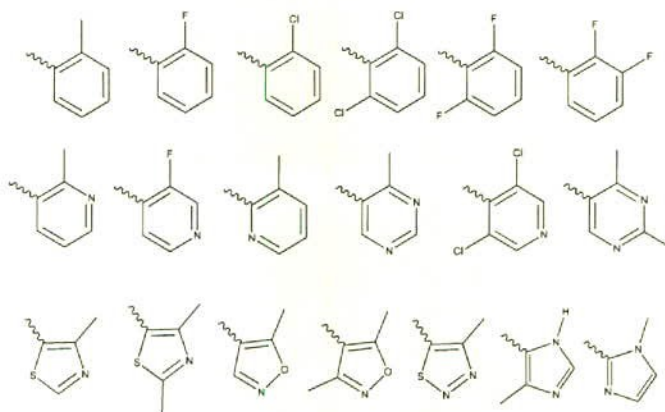
en cada ocurrencia de R^c y R^d , estos pueden ser los mismos o ser diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, hidróxido, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido 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 $-NH-C(=O)-$.
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;

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;

22

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;

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;

25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-{4-[5-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-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.

25

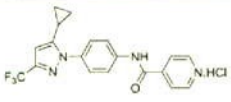
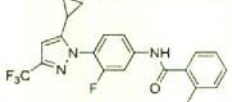
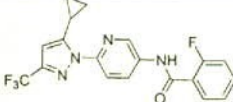
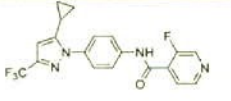
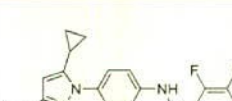
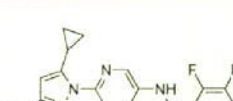
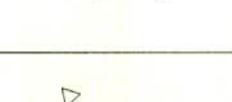
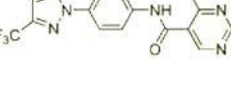
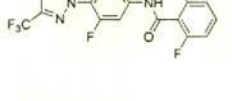
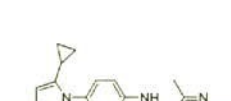
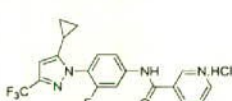
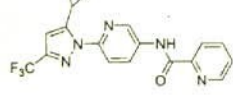
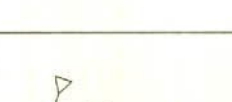
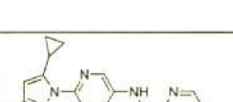
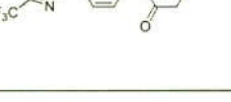
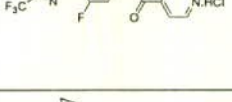
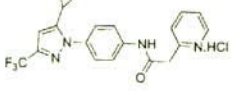
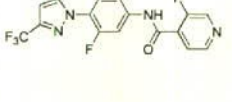
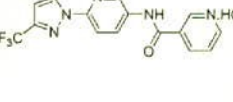
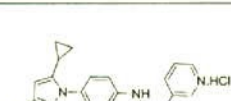
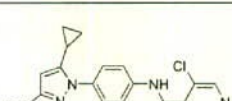
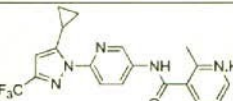
Tabla 1

1		21		41	
2		22		42	
3		23		43	
4		24		44	
5		25		45	
6		26		46	
7		27		47	
8		28		48	

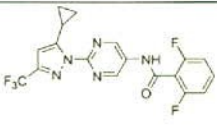
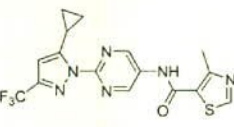
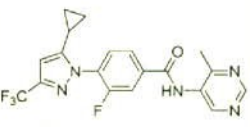
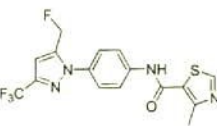
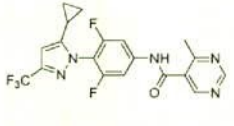
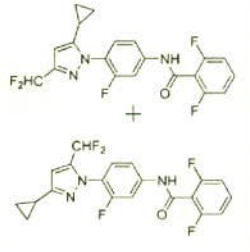
9		29		49	
10		30		50	
11		31		51	
12		32		52	
13		33		53	
14		34		54	
15		35		55	
16		36		56	
17		37		57	

20

18		38		58	
19		39		59	
20		40		60	
61		81		101	
62		82		102	
63		83		103	
64		84		104	
65		85		105	

66		86		106	
67		87		107	
68		88		108	
69		89		109	
70		90		110	
71		91		111	
72		92		112	
73		93		113	
74		94		114	

75		95		115	
76		96		116	
77		97		117	
78		98		118	
79		99		119	
80		100		120	
121		126		131	
122		127		132	
123		128		133	

124		129		134	
125		130		135	

Handwritten mark resembling a stylized 'R' or '2'.

Tabla 1A

Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)	Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)
Ejemplo 1	99	62,44	Ejemplo 69	74,57	-
Ejemplo 2	100	206,7	Ejemplo 70	68,9	-
Ejemplo 3	72,16	-	Ejemplo 71	100	604,3
Ejemplo 4	100	256,1	Ejemplo 72	100	48,22
Ejemplo 5	48,52	-	Ejemplo 73	67,98	-
Ejemplo 6	41,31	-	Ejemplo 74	100	48,02
Ejemplo 7	98,98	36,35	Ejemplo 75	0	-
Ejemplo 8	100	-	Ejemplo 76	92,31	269,0
Ejemplo 9	98,6	-	Ejemplo 77	44,02	-
Ejemplo 10	49,47	-	Ejemplo 78	100	34,11
Ejemplo 11	71,86	-	Ejemplo 79	100	123,8
Ejemplo 12	90,8	-	Ejemplo 80	81,63	194
Ejemplo 13	37,20	-	Ejemplo 81	56,06	-
Ejemplo 14	25,94	-	Ejemplo 82	100	35,72
Ejemplo 15	94,00	141,3	Ejemplo 83	100	48,17
Ejemplo 16	92,85	243,9	Ejemplo 84	100	20,79
Ejemplo 17	87,50	129,6	Ejemplo 85	76,61	-
Ejemplo 18	82,81	-	Ejemplo 86	86,64	147,2
Ejemplo 19	73,52	456,6	Ejemplo 87	91,57	32,59
Ejemplo 20	70,2	-	Ejemplo 88	100	98,58
Ejemplo 21	78,41	-	Ejemplo 89	100	205,7
Ejemplo 22	73,44	968,1	Ejemplo 90	100	232,0
Ejemplo 23	53,75	-	Ejemplo 91	100	159,1
Ejemplo 24	38,0	-	Ejemplo 92	95,79	159,3
Ejemplo 25	28,97	-	Ejemplo 93	90	81,25

Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)	Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)
Ejemplo 26	42,97	-	Ejemplo 94	45,44	-
Ejemplo 27	91,16	-	Ejemplo 95	100	-
Ejemplo 28	100	60,31	Ejemplo 96	18	-
Ejemplo 29	100	-	Ejemplo 97	97,01	600,3
Ejemplo 30	35,12	-	Ejemplo 98	85,63	-
Ejemplo 31	76,97	-	Ejemplo 99	56,18	-
Ejemplo 32	63,62	-	Ejemplo 100	86,73	99,71
Ejemplo 33	93,11	145,1	Ejemplo 101	93,01	149,6
Ejemplo 34	21,51	-	Ejemplo 102	34,90	-
Ejemplo 35	100	184,6	Ejemplo 103	19,35	-
Ejemplo 36	68,18	223,5	Ejemplo 104	100	22,96
Ejemplo 37	82,24	181,1	Ejemplo 105	71,23	
Ejemplo 38	52,71		Ejemplo 106	100	60,0
Ejemplo 39	41,26	851,4	Ejemplo 107	96,96	70,32
Ejemplo 40	12,62	-	Ejemplo 108	96,16	50,58
Ejemplo 41	0	-	Ejemplo 109	6,18	-
Ejemplo 42	26,19	-	Ejemplo 110	78,40	-
Ejemplo 43	9,34	-	Ejemplo 111	100	47,21
Ejemplo 44	63,44	-	Ejemplo 112	36,44	-
Ejemplo 45	72,26	436,1	Ejemplo 113	100	62,56
Ejemplo 46	0,26	-	Ejemplo 114	88,65	37,58
Ejemplo 47	10,38	-	Ejemplo 115	51,28	-
Ejemplo 48	12,34	-	Ejemplo 116	15,37	-
Ejemplo 49	100	65,49	Ejemplo 117	0	-
Ejemplo 50	29,77	-	Ejemplo 118	20,95	-
Ejemplo 51	0	-	Ejemplo 119	40,49	-

Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)	Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)
Ejemplo 52	100	183,6	Ejemplo 120	0	-
Ejemplo 53	99,42	72,03	Ejemplo 121	23,12	-
Ejemplo 54	0	-	Ejemplo 122	100	72,11
Ejemplo 55	100	-	Ejemplo 123	31,0	-
Ejemplo 56	100	63,17	Ejemplo 124	86,16	295,4
Ejemplo 57	83,77	124,5	Ejemplo 125	100	373,4
Ejemplo 58	40,53	-	Ejemplo 126	100	52,62
Ejemplo 59	0,57	-	Ejemplo 127	66,27	-
Ejemplo 60	83,73	119,7	Ejemplo 128	100	-
Ejemplo 61	100	-	Ejemplo 129	28,28	-
Ejemplo 62	100	-	Ejemplo 130	5,31	-
Ejemplo 63	39,07	-	Ejemplo 131	0	-
Ejemplo 64	100	-	Ejemplo 132	85,15	-
Ejemplo 65	97,89	-	Ejemplo 133	5,62	-
Ejemplo 66	100	254,7	Ejemplo 134	18,59	-
Ejemplo 67	100	20,37	Ejemplo 135	100	-
Ejemplo 68	61,47	-			