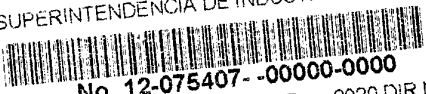




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-075407- -00000-0000

Fecha: 2012-05-08 15:52:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 220

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE CALCIO ACTIVADOS
POR LA LIBERACIÓN DE CALCIO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. _____

DOMICILIO LA CHAUX DE FONDS, CH _____

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO _____

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-075407- -00000-0000

vo de radicación

Fecha: 2012-05-08 15:52:29
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 220

AS. 120.475

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2010/002535	Fecha 07.10.2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/042797	Fecha 14.04.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE CALCIO ACTIVADOS POR LA LIBERACIÓN DE CALCIO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Fritz Courvoisier 40, CH-2300	No. TELÉFONO
CIUDAD		La Chaux de Fonds	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		CH	CH
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MUTHUPPALANIAPPAN		Peyyappan	IN
2. VISWANADHA		Srikant	IN
3. MERIKAPUDI		Gayatri, Swaroop	IN
4. VAKKALANKA		Swaroop, Kumar, V.S.	IN
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. IN			Hyderabad
2. IN			Hyderabad
3. IN			Hyderabad
4. CH			La Chaux de Fonds
DIRECCIÓN			
c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, 500 078			
c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, 500 078			
c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, 500 078			
c/o Rhizen Pharmaceuticals S.A., Fritz Courvoisier 40, CH-2300			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN		Calle 70 A # 4 – 41	No. TELÉFONO 744-2200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. IN		IN	2439/CHE/2009
2. IN		IN	2636CHE/2009
3. IN		IN	158/CHE/2010
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2009.10.08
			2009.10.30
			2010.01.25

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-35466, 12-26869, 12-29168, 12-31941, 12-31942, 12-31943 Fecha 07.08.2012		
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
				
17	ANEXOS			
<table><tr><td>Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 5-136 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 73 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.</td><td>Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. ☒ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td></tr></table>			Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 5-136 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 73 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. ☒ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 5-136 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 73 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. ☒ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.			

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			FECHA DE PRESENTACIÓN	
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA(AAAA/MM/DD)
4. IN		IN	1513/CHE/2010	2010.06.02
5. IN		IN	1514/CHE/2010	2010.06.02
6. US		US	61/265,540	2009.12.01
7.				
8.				
9.				
10.				

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 April 2011 (14.04.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/042797 A4

(51) International Patent Classification:

C07D 231/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **A61K 31/4155** (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/002535

(22) International Filing Date:

7 October 2010 (07.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2439/CHE/2009 8 October 2009 (08.10.2009) IN
 2636CHE/2009 30 October 2009 (30.10.2009) IN
 61/265,540 1 December 2009 (01.12.2009) US
 158/CHE/2010 25 January 2010 (25.01.2010) IN
 1513/CHE/2010 2 June 2010 (02.06.2010) IN
 1514/CHE/2010 2 June 2010 (02.06.2010) IN

(71) **Applicants** (for all designated States except US): **ICOZEN THERAPEUTICS PVT. LTD.** [IN/IN]; "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, Hyderabad 500 078 (IN). **RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A.** [CH/CH]; Fritz Courvoisier 40, CH-2300 La Chaux de Fonds (CH).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants** (for US only): **MUTHUPPALANIAPPAN, Peyyappan** [IN/IN]; c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, Hyderabad 500 078 (IN). **VISWANADHA, Srikant** [IN/IN]; c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, Hyderabad 500 078 (IN).

peutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, Hyderabad 500 078 (IN). **MERIKAPUDI, Gayatri, Swaroop** [IN/IN]; c/o Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., "Spectrum" Discovery Zone, SP Biotech Park, Phase I, Shameerpet, Hyderabad 500 078 (IN). **VAKKALANKA, Swaroop, Kumar, V.S.** [IN/CH]; c/o Rhizen Pharmaceuticals S.A., Fritz Courvoisier 40, CH-2300 La Chaux de Fonds (CH).

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

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with amended claims (Art. 19(1))

Date of publication of the amended claims: 26 May 2011

(54) **Title:** PYRAZOLE DERIVATIVES AS MODULATORS OF CALCIUM RELEASE -ACTIVATED CALCIUM CHANNEL

(57) **Abstract:** Disclosed are novel calcium release-activated calcium (CRAC) channel inhibitors, methods for preparing them, pharmaceutical compositions containing them, and methods of treatment using them. The present disclosure also relates to methods for treating non-small cell lung cancer (NSCLC) with CRAC inhibitors, and to methods for identifying therapeutics for treating and of diagnosing cancer.

DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE CALCIO ACTIVADOS POR LA LIBERACIÓN DE CALCIO

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional India Nos. **2440/CHE/2009** con fecha del 8 de octubre de 2009; **2636/CHE/2009** con fecha del 30 de octubre de 2009; **158/CHE/2010** con fecha del 25 de enero de 2010; **1513/CHE/2010** con fecha del 2 de junio de 2010; **1514/CHE/2010** con fecha del 2 de junio de 2010; y la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No. **61/265,540** con fecha del 1 de diciembre de 2009, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con inhibidores de los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC) ("*calcium release-activated calcium channels*", por sus siglas en idioma inglés) de la fórmula I y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con métodos para su preparación, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con métodos de tratamiento que los utilizan.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La regulación del calcio intracelular es un factor esencial en la transducción de señales hacia el interior y dentro de las células. Las respuestas celulares a los factores de crecimiento, neurotransmisores, hormonas y una variedad de otras moléculas de señalización son iniciadas a través de procesos dependientes del calcio. La importancia del ion calcio como segundo mensajero está enfatizada por medio de muchos mecanismos diferentes que actúan en conjunto para mantener la homeostasis del calcio. Los cambios en la concentración del ion calcio libre intracelular representan el evento de señalización más generalizado e importante para la regulación de una plétora de respuestas celulares. Una vía generalizada de ingreso del ion calcio en las células es a través de canales operados por depósitos (SOC) ("*store-operated channels*", por sus siglas en idioma inglés), es decir, muchos tipos celulares utilizan el ingreso del ion calcio a través de canales operados por depósito como vía principal para el influjo del ion calcio. Este es el

mecanismo involucrado luego de la liberación del ion calcio desde los depósitos, donde los depósitos depletados conducen a la activación de los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC).

Los canales CRAC, una subfamilia de canales operados por depósitos, son activados mediante la liberación de calcio de los depósitos intracelulares, en particular desde el retículo endoplásmico (ER) (*“endoplasmic reticulum”*, por sus siglas en inglés). Estos canales son factores esenciales en la regulación de un amplio rango de funciones celulares, incluyendo la contracción muscular, la secreción de proteínas y fluidos y el control del crecimiento y la proliferación celular y, por consiguiente, desempeñan un papel fundamental en varias enfermedades tales como los trastornos inmunitarios y las respuestas alérgicas. Entre varias corrientes biofísicamente distintas operadas por depósitos, la mejor caracterizada y más selectiva del ion calcio es la corriente CRAC. Por consiguiente, los canales CRAC actúan como mediadores en funciones esenciales que van desde la secreción, la expresión de genes y el crecimiento celular hasta la formación de una cadena fundamental para la activación de células inmunitarias que establecen la respuesta inmunitaria adaptativa. Recientemente se han identificado dos proteínas, las moléculas de interacción con el estroma (STIM1) y la proteína Moduladora de CRAC 1 (CRACM1 u Orai1), como los componentes esenciales que reconstituyen y amplifican por completo las corrientes de CRAC en sistemas de expresión heterólogos con una huella dactilar biofísica similar. En los mamíferos existen varios homólogos de esas proteínas: STIM1 y STIM2 en el retículo endoplásmico y CRACM1, CRACM2 y CRACM3 en la membrana plasmática.

Las corrientes de CRAC se descubrieron inicialmente en los linfocitos y en los mastocitos y, al mismo tiempo, fueron caracterizadas en varias líneas celulares tales como las de la drosófila S2, de las células DT40 B, de los hepatocitos, dendríticas, de los megacariocitos y de las células renales caninas Madin–Darby. En los linfocitos y en los mastocitos, la activación por medio de antígenos o receptores Fc inicia la liberación de ion calcio desde los depósitos intracelulares, causada por el segundo mensajero inositol(1,4,5)-trifosfato (Ins(1,4,5)P₃), el cual a su vez conduce al influjo del ion calcio a través de los canales CRAC en la membrana plasmática. Las corrientes de Ca²⁺ operadas por depósitos caracterizadas en el músculo liso, las células epidérmicas A431, las células endoteliales de varios tejidos y las líneas celulares de cáncer de próstata muestran características biofísicas alteradas que sugieren un origen molecular distinto.

Por ejemplo, el influjo del ion calcio a través de la membrana celular es importante en la activación de los linfocitos y en las respuestas inmunitarias adaptativas. Se ha demostrado que las oscilaciones en la concentración de $[Ca^{2+}]$ disparadas a través de la estimulación del TCR (receptor antigénico de las células T) es prominente y solo parece involucrar a una única vía de influjo del ion calcio, el canal CRAC operado por depósitos. Véase, por ej., Lewis "Calcium signalling mechanisms in T lymphocytes," *Annu. Rev. Immunol.* 19, (2001), 497-521; Feske y col. " Ca^{++} calcineurin signalling in cells of the immune system," *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 311, (2003), 1117-1132; Hogan y col. "Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT," *Genes Dev.* 17, (2003) 2205-2232.

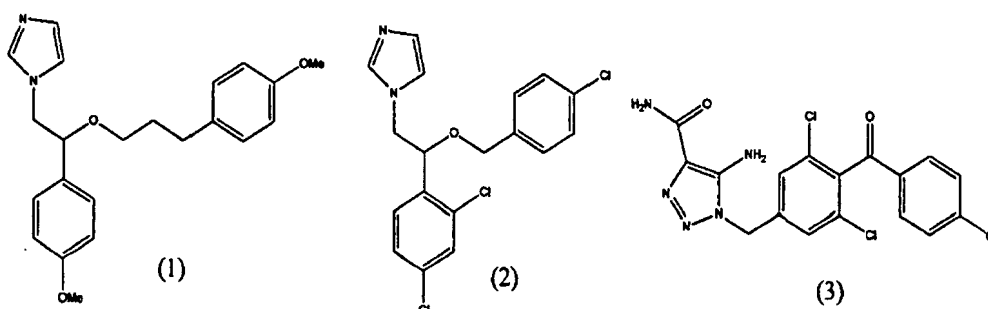
En la actualidad está bien establecido que el calcio intracelular desempeña un papel importante en varias funciones celulares y que su concentración está regulada por el influjo del ion a través de los canales de calcio en la membrana celular. Los canales de calcio, ubicados en los sistemas nervioso, endócrino, cardiovascular y esquelético y que están modulados por el potencial de membrana, se denominan canales de Ca^{2+} operados por voltaje (VOC) ("*voltage operated channels*", por sus siglas en idioma inglés). Estos canales se clasifican en los subtipos L, N, P, Q, R y T. El influjo excesivo de Ca^{2+} a través de los canales VOC provoca hipertensión y disfunción cerebral. Por el contrario, los canales de calcio en las células inflamatorias, incluyendo los linfocitos, los mastocitos y los neutrófilos, pueden ser activados independientemente de su potencial de membrana. Se ha informado que este tipo de canal de ion calcio actúa en la crisis y exacerbación de la inflamación y enfermedades autoinmunes. En las células T, se ha informado que las etapas de activación tempranas están compuestas por eventos previos y posteriores al Ca^{2+} . La estimulación de los receptores de las células T induce eventos previos al Ca^{2+} , incluyendo la generación de IP3, seguidos por la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplásmico (ER). En los eventos posteriores al Ca^{2+} , la depleción del Ca^{2+} en el ER induce la activación de los canales CRAC, y el influjo capacitativo de Ca^{2+} a través de los canales de CRAC mantiene concentraciones intracelulares de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) elevadas. Esta elevada $[Ca^{2+}]_i$ prolongada activa la transducción de señales citosólicas para producir mediadores lipídicos (por ej., LTD₄), citoquinas [por ej., interleuquina-2 (IL-2)] y metaloproteinasas de la matriz que participan en la patogénesis de la inflamación y de las enfermedades autoinmunes.

Estos hechos sugieren que los moduladores de los canales CRAC pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por la activación de las

células inflamatorias, sin los efectos colaterales observados en los esteroides. Dado que los moduladores del canal VOC causarían eventos adversos en los sistemas nervioso y cardiovascular, puede ser necesario que, si van a ser utilizados como drogas antiinflamatorias, los moduladores de los canales CRAC exhiban una selectividad suficiente sobre los canales VOC.

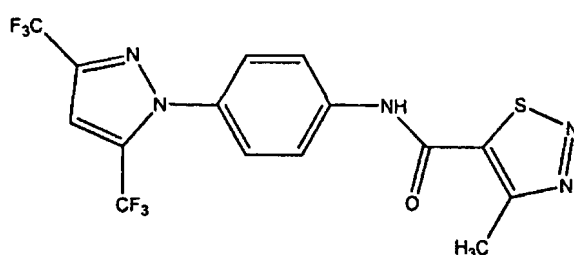
En consecuencia, se ha dicho que los moduladores de los canales CRAC son útiles en el tratamiento, prevención y/o mejoría de enfermedades o trastornos asociados con el canal de calcio activado por la liberación de calcio incluyendo, entre otros, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eczema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injerto, enfermedad de injerto-versus-huésped, lupus eritematoso, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis y dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjogren, cáncer y otras enfermedades proliferativas y enfermedades o trastornos autoinmunes. Véase, por ej., las Publicaciones Internacionales con los Números WO 2005/009954, WO 2005/009539, WO 2005/009954, WO 2006/034402, WO 2006/081389, WO 2006/081391, WO 2007/087429, WO 2007/087427, WO 2007/087441, WO 2007/087442, WO 2007/087443, WO 2007/089904, WO 2007/109362, WO 2007/112093, WO 2008/039520, WO 2008/063504, WO 2008/103310, WO 2009/017818, WO 2009/017819, WO 2009/017831, WO 2010/039238, WO 2010/039237, WO 2010/039236, WO 2009/089305 y WO 2009/038775 y las Publicaciones Estadounidenses Número US 2006/0173006 y US 2007/0249051.

Los inhibidores de los canales CRAC que han sido identificados incluyen al SK&F 96365 (1), Econazol (2) y L-651582 (3).



Sin embargo, estas moléculas carecen de la potencia y la selectividad suficientes respecto de los canales VOC y, por consiguiente, no son adecuadas para su uso terapéutico.

Publicaciones recientes de Taiji y col. (*European Journal of Pharmacology*, 560, 225-233, 2007) y Yasurio Yonetoky y col. (*Bio. & Med. Chem.*, 16, 9457-9466, 2008) describen un inhibidor selectivo del canal CRAC, codificado como YM-58483, el cual es capaz de inhibir el funcionamiento de las células T y que fue propuesto como portador de algún beneficio en el tratamiento de la enfermedades inflamatorias, incluyendo el asma bronquial.



YM-58483

Yasurio Yonetoky y col. revela que el YM-58483 es selectivo para los canales CRAC respecto de los canales operados por voltaje (VOC) con un índice selectivo de 31.

Otros moduladores de canales CRAC revelados incluyen varios compuestos heterocíclicos de carboxanilida y/o biarilo, incluyendo por ejemplo, las solicitudes de patentes PCT o estadounidenses presentadas por Synta Pharmaceuticals, a saber WO 2005/009954, WO 2005/009539, WO 2006/034402, WO 2006/081389, WO 2006/081391, WO 2007/087429, WO 2007/087427, WO 2007/087441, WO 2007/087442, WO 2007/087443, WO 2007/089904, WO 2007/109362, WO 2007/112093, WO 2008/039520, WO 2008/063504, WO 2008/103310, WO 2009/017818, WO 2009/017819, WO 2009/017831, WO 2010/039238, WO 2010/039237, WO 2010/039236, WO 2009/089305, WO 2009/038775, y en los documentos estadounidenses US 2006/0173006 y 2007/0249051.

Otras publicaciones de patentes relacionadas con moduladores de los canales CRAC incluyen las solicitudes realizadas por Astellas, Queens Medical Centre, Calcimedica y otras, a saber en WO 2007/121186, WO 2006/050214, WO

2007/139926, WO 2008/148108, en los documentos de patentes US 7,452,675, US 2009/023177, WO 2007/139926, US 6,696,267, US 6,348,480, WO 2008/106731, US 2008/0293092, WO 2010/048559, WO 2010/027875, WO 2010/025295, WO 2010/034011, WO 2010/034003, WO 2009/076454, WO 2009/035818, US 2010/0152241, US 2010/0087415, US 2009/0311720 y WO 2004/078995.

Otras revisiones y publicaciones en la literatura reveladas en el área de los canales CRAC incluye a Isabella Derler y col., *Expert Opinion in Drug Discovery*, 3(7), 787-800, 2008; Yousang G y col., *Cell Calcium*, 42, 145-156, 2007; Yasurio Yonetoky y col., *Bio. & Med. Chem.*, 14, 4750-4760, 2006; y Yasurio Yonetoky y col., *Bio. & Med. Chem.*, 14, 5370-5383, 2006. Todas estas patentes y/o solicitudes de patentes y divulgaciones bibliográficas son incorporadas en la presente a modo de referencia, en su totalidad y para todos los propósitos.

El cáncer es un problema importante de la salud pública en la India, los Estados Unidos de Norteamérica y en muchas otras partes del mundo. En la actualidad, 1 de cada 4 muertes en la India se debe al cáncer. El cáncer de pulmón es la causa principal de muertes por cáncer en todo el mundo debido a su elevada incidencia y mortalidad, con un estimado de supervivencia de 5 años correspondiente a ~10% para el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) ("*non small cell lung cancer*" por sus siglas en idioma inglés). Se ha informado que son necesarias otras investigaciones sobre los mecanismos de la génesis tumoral y la quimioresistencia del cáncer de pulmón a fin de mejorar la tasa de supervivencia (Jemal A, y col., *Cancer Statistics, CA Cancer. J. Clin.*, 56, 106-130, 2006). Hay cuatro tipos principales de NSCLC, a saber, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma broncoalveolar y carcinoma de células grandes. Los tipos de NSCLC más frecuentes son el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, clasificados según la morfología celular (Travis y col., *Lung Cancer Principles and Practice*, Lippincott-Raven, New York, 361-395, 1996). Los adenocarcinomas se caracterizan por una ubicación más periférica en el pulmón y con frecuencia presentan una mutación en el oncogén K-ras (Gazdar y col., *Anticancer Res.*, 14, 261-267, 1994). La ubicación de los carcinomas de células escamosas es típicamente más central y con frecuencia portan mutaciones en el gen p53 (Niklinska y col., *Folia Histochem. Cytobiol.*, 39, 147-148, 2001).

La mayoría de los NSCLC se caracterizan por la presencia de la mutación *ras*, la cual transforma al paciente en alguien relativamente insensible al

tratamiento con inhibidores de quinasas conocidos. Como resultado, los tratamientos actuales del cáncer de pulmón generalmente están limitados al uso de drogas citotóxicas, cirugía y radioterapia. Se necesitan tratamientos con menos efectos colaterales, que se dirijan más específicamente a las células cancerígenas, que sean menos invasivos y que mejoren el pronóstico del paciente.

La identificación de células iniciadoras del tumor pulmonar y de los marcadores asociados puede ser útil para la optimización de abordajes terapéuticos y para obtener información predictiva y de pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón. En consecuencia, aún se necesitan métodos nuevos para predecir, evaluar y tratar a los pacientes aquejados de cáncer de pulmón.

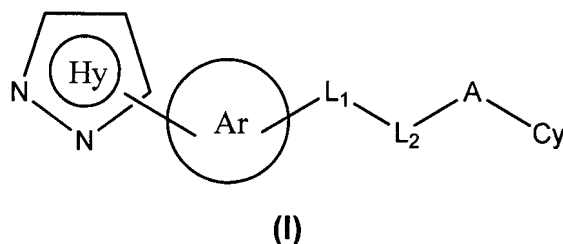
Aún hay una necesidad insatisfecha y extrema de contar con moduladores de moléculas pequeñas que tengan especificidad hacia Stim 1 y/o Orai 1, a fin de regular y/o modular la actividad de los canales CRAC, en particular para tratar las enfermedades y los trastornos asociados con los CRAC.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), los métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y los métodos de tratamiento que los emplean.

En particular, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son moduladores de los canales de calcio activados por la liberación de calcio, útiles en el tratamiento, prevención, inhibición y/o mejoría de las enfermedades o los trastornos asociados con los canales de calcio activados por la liberación de calcio.

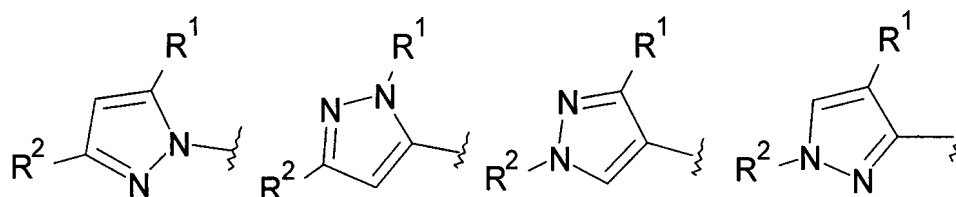
En un aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I):



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

en donde

El anillo Hy representa

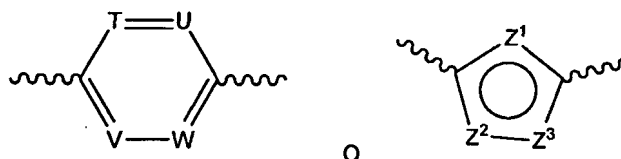


El anillo Hy está opcionalmente sustituido con R''';

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

- ambos R¹ y R² al mismo tiempo no representan CF₃,
- ambos R¹ y R² al mismo tiempo no representan CH₃,
- cuando R¹ es CF₃ entonces R² no es CH₃ y
- cuando R¹ es CH₃ entonces R² no es CF₃;

El anillo Ar representa:



T, U, V y W son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a y N;

Z¹, Z² y Z³ son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a, CR^aR^b, O, S y -NR^a, con la salvedad que por lo menos uno de Z¹, Z² y Z³ representa O, S o -NR^a;

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

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

en cada aparición de R' y R'', estos 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 C₍₁₋₆₎ alquilo sustituido o sin

sustituir, $C_{(1-6)}$ alqueno sustituido o sin sustituir, $C_{(1-6)}$ alquino sustituido o sin sustituir y $C_{(3-5)}$ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o R' y R'' , cuando están directamente unidos a un átomo en común, pueden estar unidos para formar un anillo, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, de 3-6 miembros, el cual puede opcionalmente incluir uno o más heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan entre O, NR^a y S;

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

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

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

en cada aparición 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, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo 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 al mismo átomo, ellos pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituidos o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual puede opcionalmente incluir uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan entre O, NR^c y S;

en cada aparición de R^c y R^d , estos pueden ser iguales o diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, 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, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están directamente unidos al mismo

átomo, ellos pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual puede opcionalmente incluir uno o más heteroátomos los cuales son los mismos o son diferentes y se seleccionan entre O, NH y S;

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

en cada aparición de q, este independientemente representa un entero 0, 1 ó 2;

con la salvedad (e) que el compuesto de fórmula (I) no es:

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)- 5-isoxazolcarboxamida;

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3-(2-metoxifenil)- 5-isoxazolcarboxamida;

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-ciclopropanocarboxamida;

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

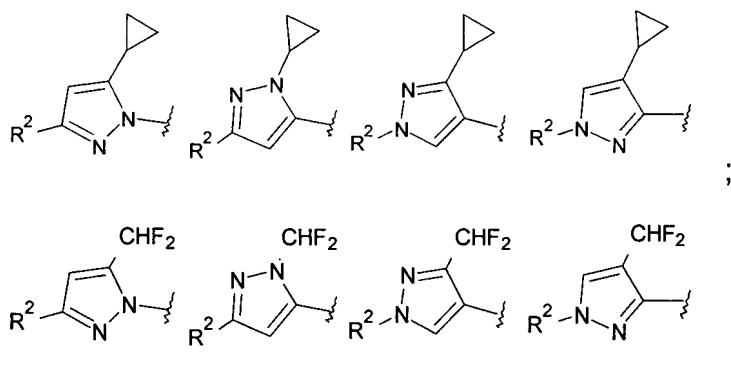
N-[4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-piridina carboxamida; o

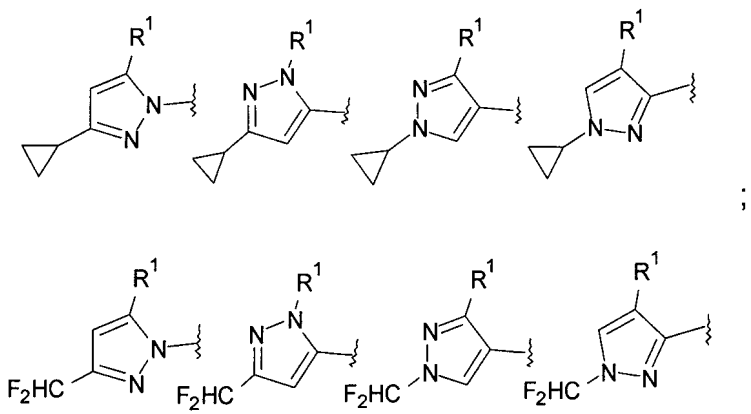
N-bencil-6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-amina.

En una realización preferida, R¹ es ciclopropilo.

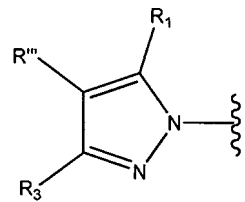
En una realización preferida, R² es CF₃.

De acuerdo con una realización preferida, Hy es

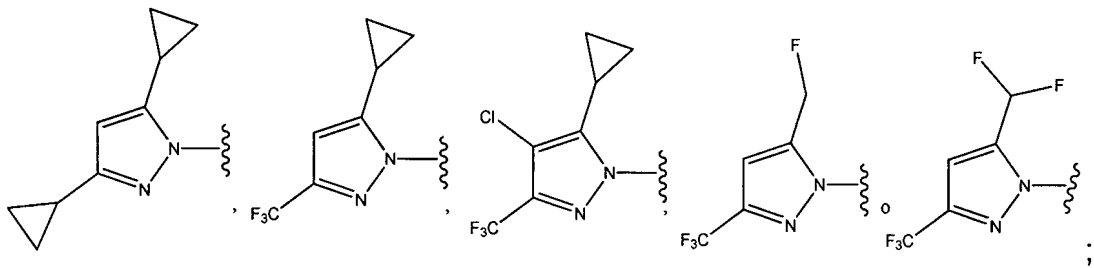




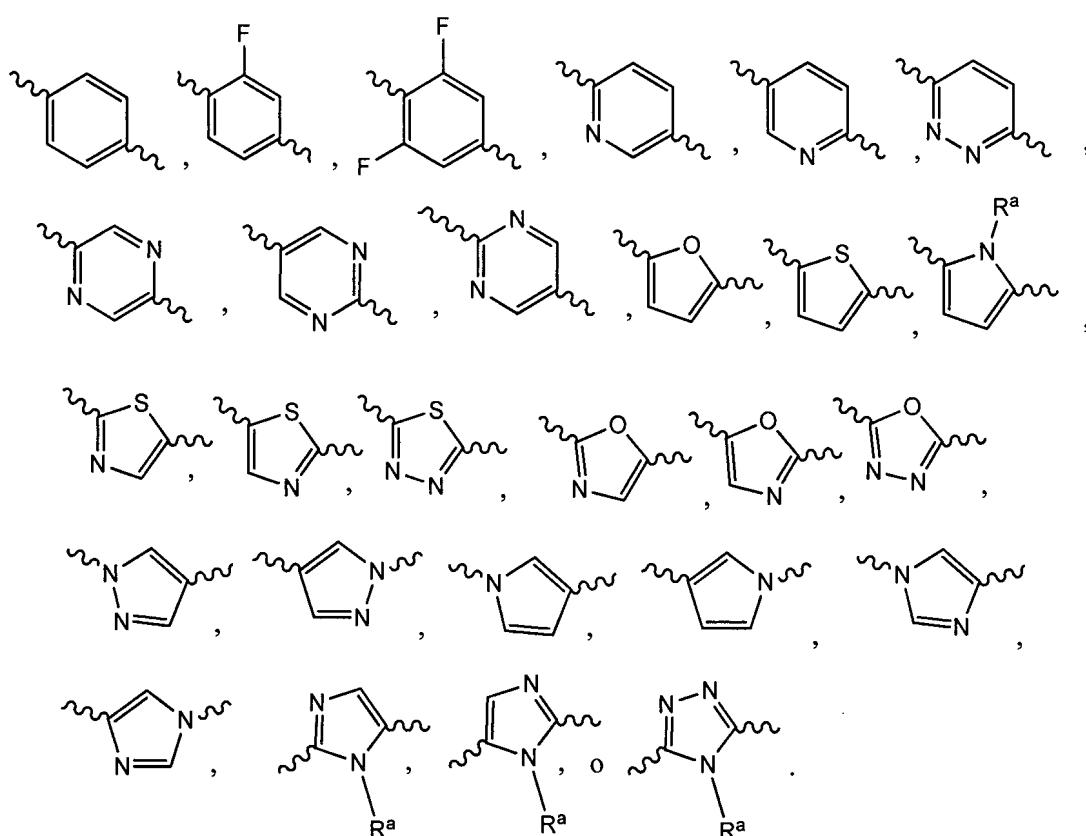
También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde Hy es



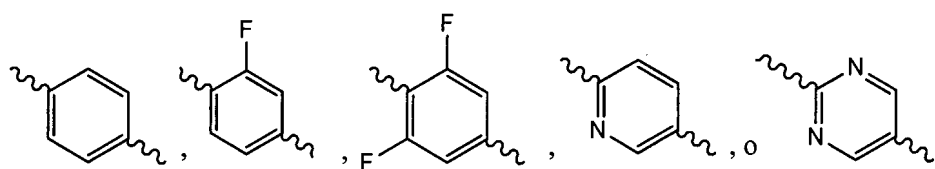
También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde Hy es



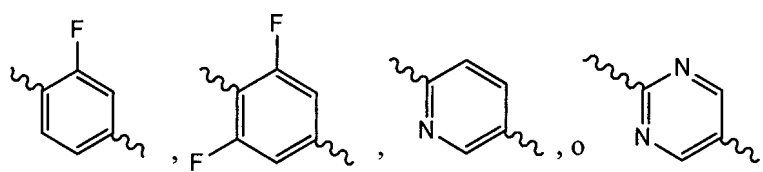
De acuerdo con una realización preferida, Ar es



También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde Ar es



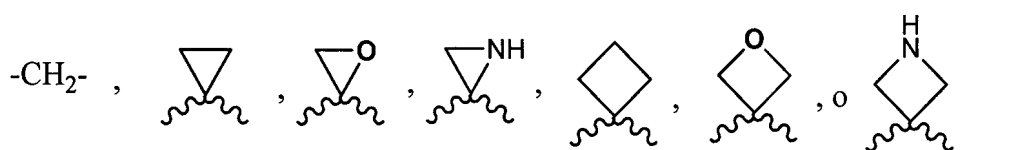
También preferido es un compuesto de fórmula (I) en donde Ar es



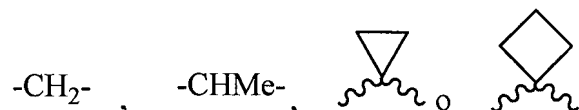
De acuerdo con una realización preferida, L_1 y L_2 juntos representan $-NH-$, $C(=O)-$, $-NH-S(=O)_q-$, $-C(=O)NH-$ o $-NH-CH_2-$.

De acuerdo con una realización preferida, A se encuentra ausente o es seleccionado entre $-(CR'R'')-$, O, $S(=O)_q$, $C(=X)$ y $-NR^a$. Mas preferentemente, A es $-CH_2-$, $-CHMe-$ o $-(CR'R'')-$, en donde R' y R'' se juntan para formar un anillo de 3-6 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual opcionalmente puede incluir uno o más heteroátomos, los cuales son los mismos o son diferentes y se seleccionan entre O, NR^a (tal como NH) y S;

También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde A es



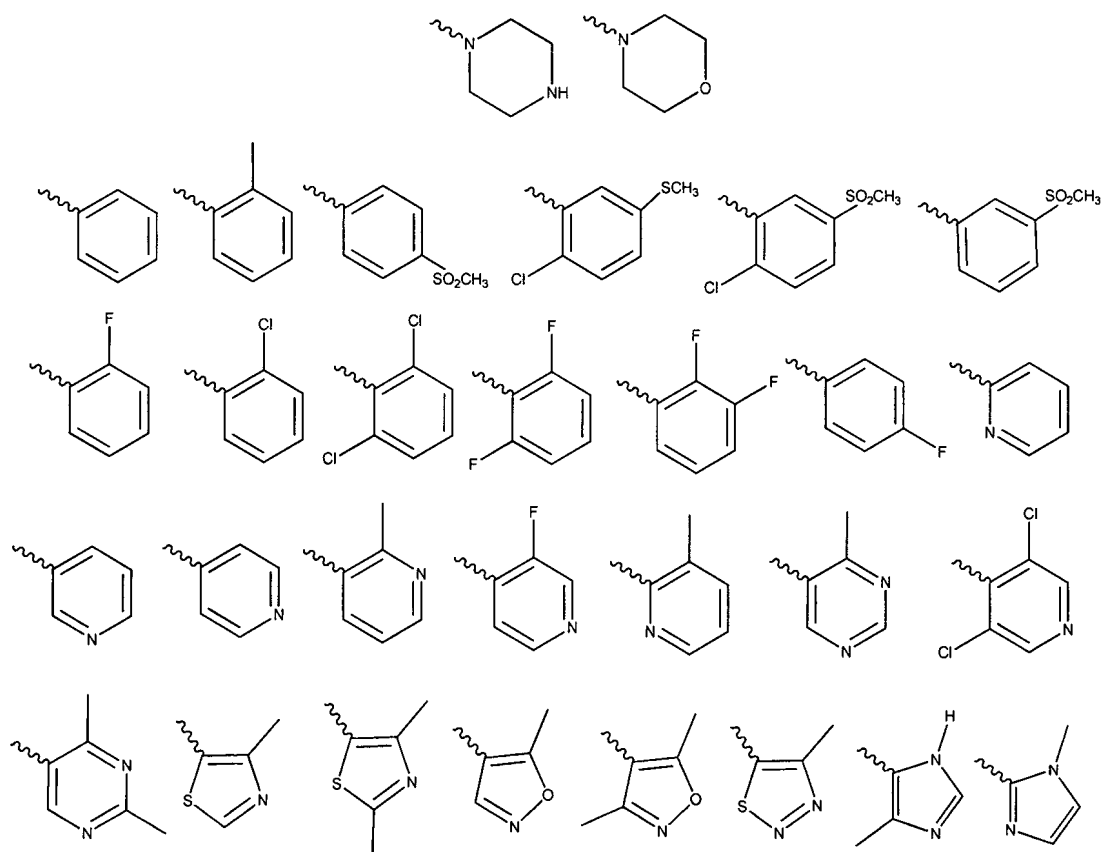
También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde A es



También preferido es un compuesto de la fórmula (I), en donde A se encuentra ausente.

También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde A es $-\text{CH}_2-$.

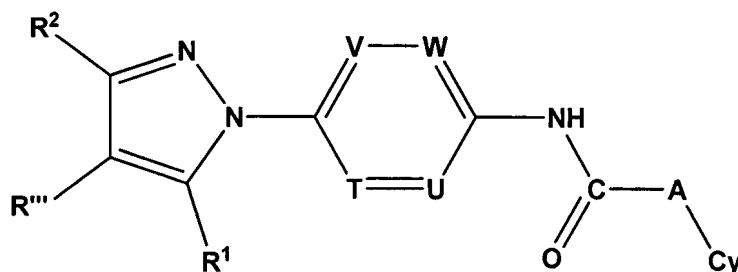
De acuerdo con una realización preferida, Cy es



También preferido es un compuesto de la fórmula (I) en donde Cy es

con la salvedad que el compuesto de la fórmula (IA) no es ninguno de los compuestos en las Salvedades ((a-e) definidas más arriba.

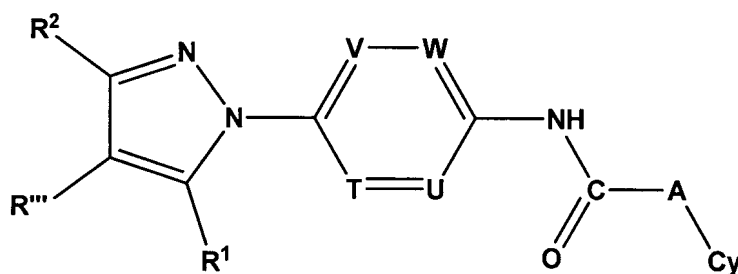
Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I)



(IA)

o un tautómero del mismo, una prodroga del mismo, un N-óxido del mismo, un éster farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables (por ejemplo R^{'''}, R¹, R², T, U, V, W, A y Cy) se definen como se describió más arriba en relación a la fórmula (I), con la salvedad que el compuesto de fórmula (IA) no es ninguno de los compuestos de las Salvedades (a-e) definidas más arriba.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I)



(IA-I)

o un tautómero del mismo, una prodroga del mismo, un N-óxido del mismo, un éster farmacéuticamente aceptable del mismo 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 y ciclopropilo; con la salvedad que

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

;

R^{'''} es hidrógeno o halógeno;

T, U, V, W son independientemente CR^a o N;

R^a es hidrógeno o halógeno;

A se encuentra ausente; y

Cy se selecciona entre arilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir,

con la salvedad que el compuesto de la fórmula (IA) no es ninguno de los compuestos de la Salvedad (e) definida más arriba.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde ambos R^1 y R^2 representan ciclopropilo.

También preferido es un compuesto de fórmula (IA-I) en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es ciclopropilo.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde R^1 es ciclopropilo y R^2 es CF_3 .

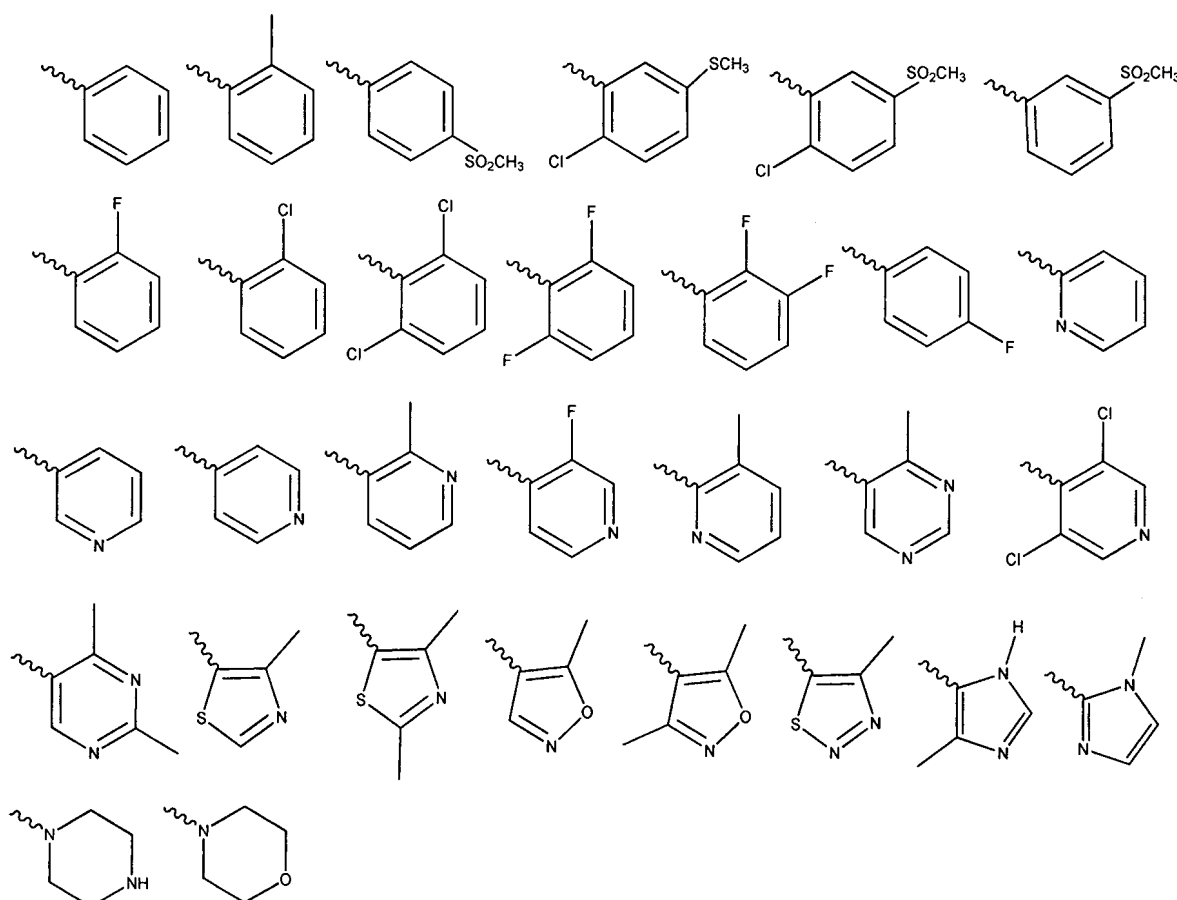
También preferido es un compuesto de fórmula (IA-I) en donde T, U, V, W son CH, CF o N.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde T es CF o N y cada uno de U, V y W es CH.

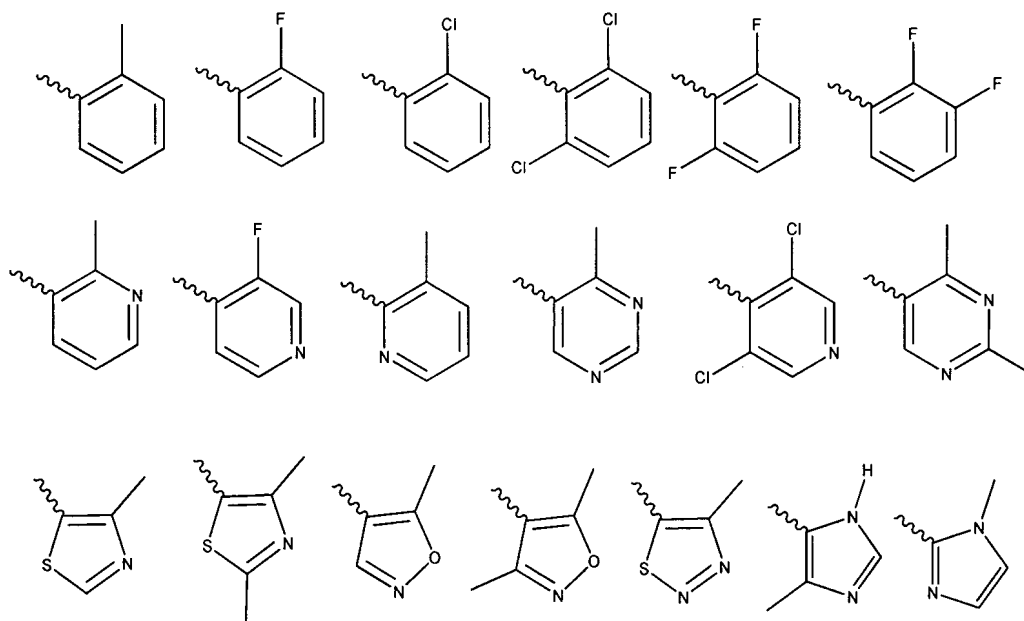
También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde cada uno de T y V es CF o N y cada uno de U y W es CH.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde A se encuentra ausente,

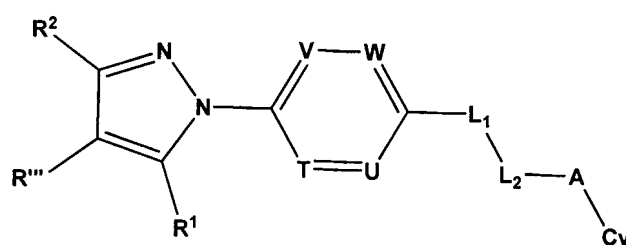
También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde Cy se selecciona entre



También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-I) en donde Cy es



Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-III)



(IA-III)

o un tautómero, una prodroga, 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 y ciclopropilo, con la salvedad que ambos R¹ y R² al mismo tiempo no representan CF₃;

T y V son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CF y N;

cada uno de U y V es CR^a;

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'')- y -NR^a;

en cada aparición de R' y R'', estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno o un grupo C₍₁₋₆₎ alquilo sustituido o sin sustituir o R' y R'' pueden estar unidos para formar un anillo 3-6 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual puede

opcionalmente incluir uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre O, NR^a y S;

R''' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno o halógeno en cada aparición de X, este es independientemente seleccionado entre O, S y $-\text{NR}^a$;

Cy se selecciona entre heterociclilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, arilo monocíclico sustituido o sin sustituir y heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.

en cada aparición de R^a y R^b , estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, $-\text{OR}^c$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^c$, $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^c$, $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{Y}-\text{CR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NRR}^d-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{S}(=\text{O})_q-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{NR}^c\text{R}^d$, 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, heterocililalquilo 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 al mismo átomo, ellos pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual puede opcionalmente incluir uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre O, NR^c y S;

en cada aparición de R^c y R^d , estos pueden ser iguales o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en 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, heterocililalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están directamente unidos al mismo átomo, ellos pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, el cual puede opcionalmente incluir uno o más heteroátomos, los cuales son los mismos o son diferentes y se seleccionan entre O, NH y S;

en cada aparición de Y, este se selecciona entre O, S y $-\text{NR}^a$; y

en cada aparición de q, este independientemente representa 0, 1 ó 2.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III), en donde ambos R^1 y R^2 representan ciclopropilo.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III), en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es ciclopropilo.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es CH_2F , CHF_2 .

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde R^1 es ciclopropilo y R^2 es CF_3 .

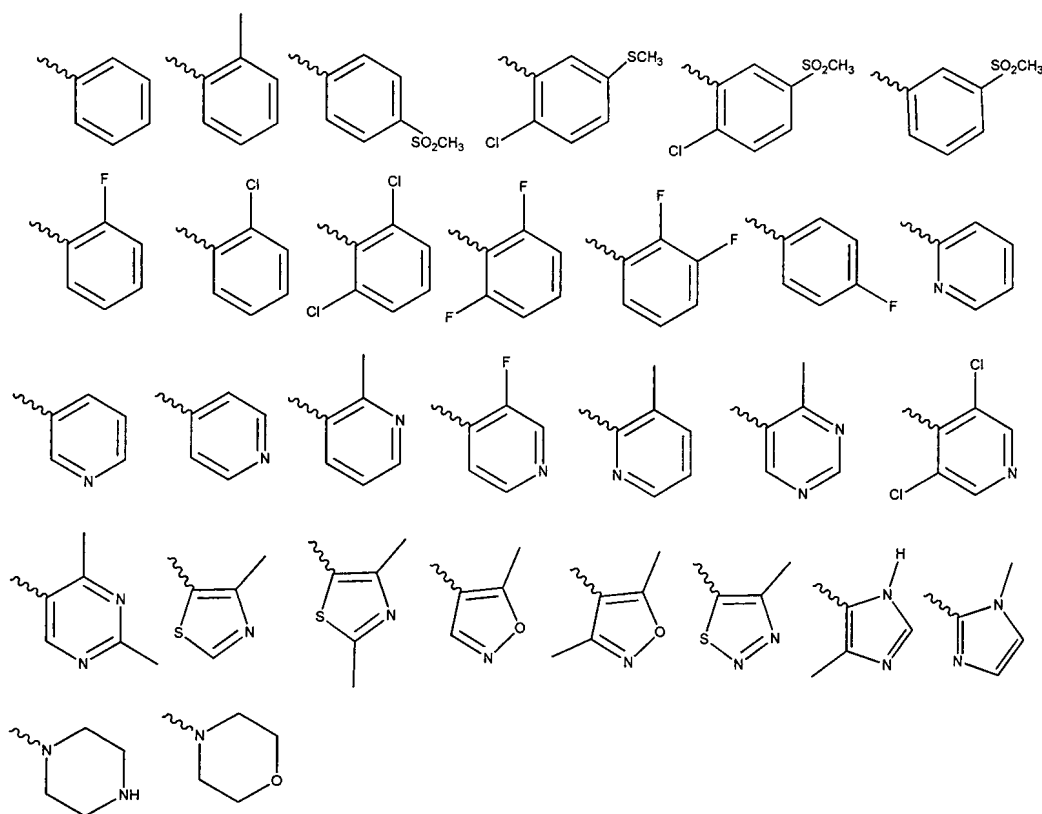
También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde T es CF o N.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde U, V, W son CH, CF o N.

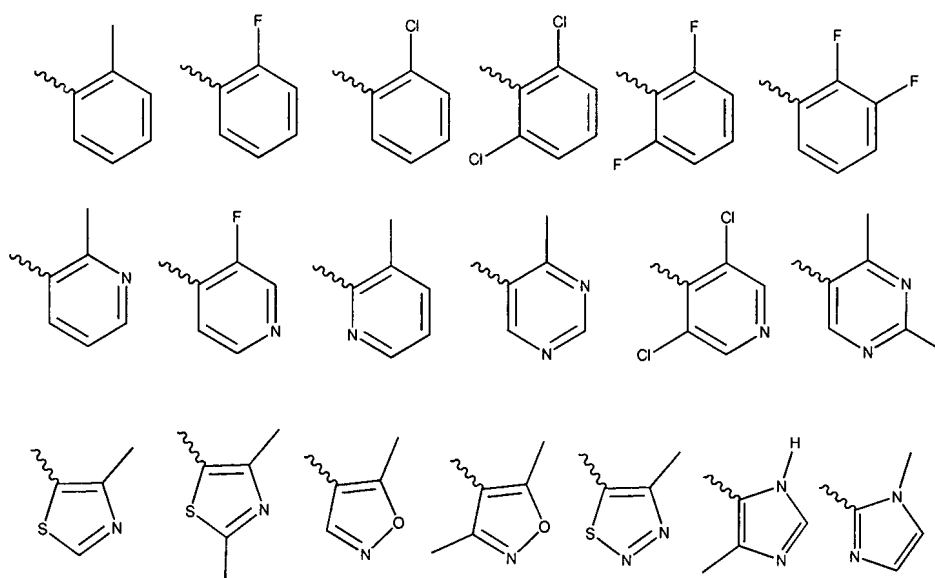
También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde L_1 y L_2 juntos representan $-NH-C(=O)-$, $C(=O)NH-$ o $-NH-CH_2-$;

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde A se encuentra ausente, es $-NH-$ o $-CH_2-$.

También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde Cy se selecciona entre



También preferido es un compuesto de la fórmula (IA-III) en donde Cy se selecciona entre



Los compuestos representativos de la presente invención incluyen a aquellos especificados más abajo y en la Tabla 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención no debe ser interpretada como limitada a ellos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-1-fenilciclopropanocarboxamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-2-il)acetamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-3-il)acetamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-4-il)acetamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(piperazin-1-il)acetamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-morfolinoacetamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]bencenosulfonamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metiltiazol-5-carboxamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2-metilbenzamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-difluorobenzamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,6-difluorobenzamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]nicotinamida
 N-[4- Clorhidrato de (3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]isonicotinamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metilpirimidina-5-carboxamida
 N-[4-(4-cloro-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida
 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-o-tolilnicotinamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2-fluorobenzamida

Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,3-difluorobenzamida

Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida

dihidroclorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]nicotinamida

dihidroclorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida

N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3-fluoroisonicotinamida

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

Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida

Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metilpirimidina-5-carboxamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clorhidrato de N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}piridine-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 pirimidina-5-carboxamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clorhidrato de 2-cloro-N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}benzamida

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

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

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

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

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

Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}nicotinamida

Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilnicotinamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1

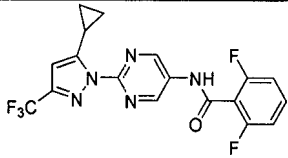
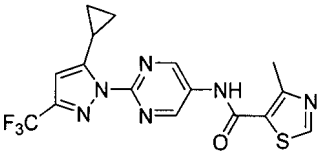
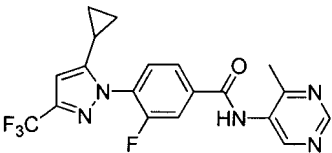
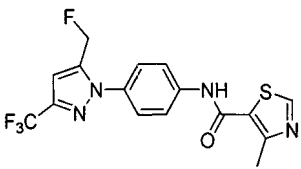
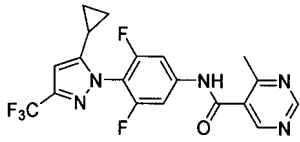
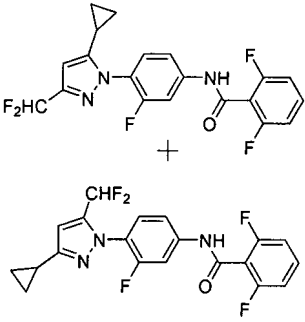
1		21		41	
2		22		42	
3		23		43	
4		24		44	
5		25		45	
6		26		46	
7		27		47	
8		28		48	

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	

18		38		58	
19		39		59	
20		40		60	
61		81		10 1	
62		82		10 2	
63		83		10 3	
64		84		10 4	
65		85		10 5	

66		86		10 6	
67		87		10 7	
68		88		10 8	
69		89		10 9	
70		90		11 0	
71		91		11 1	
72		92		11 2	
73		93		11 3	
74		94		11 4	

75		95		11 5	
76		96		11 6	
77		97		11 7	
78		98		11 8	
79		99		11 9	
80		100		12 0	
121		126		13 1	
122		127		13 2	
123		128		13 3	

124		129		13 4	
125		130		13 5	

Los compuestos de la presente invención (por ej., los compuestos de fórmulas I, IA, IA-I, y/o IA-III, incluyendo sus ésteres y sus sales farmacéuticamente aceptables) son útiles para el tratamiento, prevención, inhibición y/o mejoría de las enfermedades y los trastornos asociados con los canales de calcio activados por la liberación del calcio (CRAC).

Otra realización de la presente invención es un método para tratar una enfermedad o un trastorno a través de la modulación de los canales CRAC, mediante la administración a un paciente necesitado de tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención (por ej., un compuesto de fórmula I, IA, IA-I y/o IA-III como se definió anteriormente).

Inclusive otra realización de la presente invención es un método para tratar una enfermedad o un trastorno a través de la modulación de los canales CRAC, mediante la administración a un paciente necesitado de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención (por ej., un compuesto de fórmula I, IA, IA-I, y/o IA-III como se definió anteriormente), en combinación (en forma simultánea o secuencial) con al menos algún otro agente anti-inflamatorio.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la entrada del calcio operada por depósitos, interrumpir el ensamblado de unidades SOCE, alterar las interacciones funcionales de las proteínas que forman los complejos de canales de calcio operados por depósitos y alterar las interacciones funcionales de las STIM1 con Orai1. Estos compuestos son bloqueadores de los poros de los canales SOC y son bloqueantes de poros de canales CRAC.

Los compuestos descritos en la presente, modulan el calcio intracelular y se utilizan en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en las que la modulación del calcio intracelular tiene un efecto beneficioso. En una realización, los compuestos descritos en la presente inhiben la entrada del calcio operada por depósitos. En una realización, los compuestos de la presente invención capaces de modular los niveles de calcio intracelular, interrumpen el ensamblado de las unidades SOCE. En otra realización, los compuestos de la presente invención, capaces de modular los niveles de calcio intracelular, alteran las interacciones funcionales de las proteínas que forman los complejos de canales de calcio operados por depósitos. En una realización, los compuestos de la presente invención, capaces de modular los niveles de calcio intracelular, alteran las interacciones funcionales de las STIM1 con Orai1. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención, capaces de modular los niveles de calcio intracelular, son bloqueantes de los poros de los canales SOC. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención, capaces de modular los niveles de calcio intracelular, son bloqueantes de los poros de los canales CRAC.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención, capaces de modular los niveles de calcio intracelular, inhiben la corriente electrofisiológica (I_{SOC}) directamente asociada con los canales SOC activados. En un aspecto, los compuestos capaces de modular los niveles de calcio intracelular, inhiben la corriente electrofisiológica (I_{CRAC}) directamente asociada con los canales CRAC activados.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que se benefician de la modulación del calcio intracelular, incluyendo, entre otras, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario (por ej., una enfermedad autoinmune), una enfermedad o trastorno que implique inflamación (por ej., asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunitario), cáncer u otra enfermedad proliferativa, enfermedades o trastornos hepáticos y enfermedades o trastornos renales. En una realización, los compuestos descritos en la presente se utilizan como inmunosupresores para prevenir (o inhibir) los rechazos de injertos de trasplantes, rechazo de trasplantes alogénicos o xenogénicos (de órganos, médula ósea, células troncales, otras células y tejidos), y/o la enfermedad injerto-versus-

huésped. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para prevenir (o inhibir) los rechazos de injertos de trasplantes resultantes de trasplantes de tejidos u órganos. Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse para prevenir (o inhibir) la enfermedad injerto-versus-huésped resultante del trasplante de médula ósea o de células madre.

Más particularmente, los compuestos de la fórmula I, IA, IA-I y/o IA-III son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero sin estar limitadas por, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, escleroderma, osteoporosis, eczema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injerto, enfermedad injerto-versus-huésped, lupus eritematoso, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis crónica recurrente, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis y dermatitis atópica, asma y síndrome de Sjögren.

Los compuestos descritos en la presente, modulan una actividad de, modulan una interacción con, o se unen a, o interactúan con al menos una porción de, una proteína en el complejo de canales de calcio operados por depósitos. En una realización, los compuestos descritos en la presente modulan una actividad de, modulan una interacción con, o se unen a, o interactúan con al menos una porción de, una proteína del complejo de canales de calcio activados por la liberación del calcio. En una realización, los compuestos descritos en la presente educen el nivel de los complejos funcionales de canales de calcio operados por depósitos. En otra realización, los compuestos descritos en la presente reducen el nivel de los complejos activados de canales de calcio operados por depósitos. En otra realización, los complejos de canales de calcio operados por depósitos son complejos de canales de calcio activados por la liberación de calcio.

Los compuestos de la presente invención que son capaces de modular los niveles de calcio intracelular para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, cuando se administran a un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno, reducen, alivian o eliminan efectivamente un síntoma o una manifestación de la enfermedad, la afección o el trastorno. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente se administran a un sujeto predispuesto a

una enfermedad, una afección o un trastorno, que aún no manifiesta un síntoma de la enfermedad, la afección o el trastorno y previenen o retardan el desarrollo de los síntomas. En otras realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene tales efectos solo o en combinación con otros agentes o funciona para potenciar el efecto terapéutico de otro agente.

Debido al papel clave del calcio en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores de los canales de calcio podrían actuar como agentes citostáticos reversibles y pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que presente proliferación celular anormal, p. ej. hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis luego de una angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplantes, shock endotóxico e infecciones fúngicas.

Los compuestos de la presente invención, como moduladores de la apoptosis, son útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo, entre otros, los tipos mencionados anteriormente en la presente), infecciones virales (incluyendo, entre otros, el virus del herpes, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, entre otras, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por un proceso autoinmunitario, artritis reumatoidea, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, entre otros, la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, accidente cerebro-vascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, entre otras, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, entre otras, osteoporosis y artritis) rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de la síntesis del ARN y del ADN celular. Por lo tanto, estos agentes son útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo, entre otras, VIH, virus del papiloma

humano, virus del herpes, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo del cáncer invasivo ya sea por bloqueo del evento mutagénico inicial o por bloqueo del avance de células pre-malignas que ya han sufrido una agresión o por inhibición de una recidiva tumoral. Los compuestos también son útiles en la inhibición de la angiogénesis y de la metástasis tumoral.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados en forma conjunta o secuencial) con tratamientos conocidos contra el cáncer tales como la terapia radiante o con agentes anti-cáncer citostáticos o citotóxicos tales como, por ejemplo, entre otros, agentes que interactúan con el ADN, tales como cisplatino o doxorrubicina; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sea naturales o sintéticas; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de la timidilato sintasa, tales como el 5-fluorouracilo; y anti-metabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de la tirosina quinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores del EGF; inhibidores del VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de factores de crecimiento, tales como Erbitux (EGF) y Herceptin (Her2) y también otros moduladores de las proteína quinasas.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I, IA, IA-I, y/o IA-III y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aún otra realización de la invención es una forma de dosificación que comprende uno o más compuestos de la presente invención, opcionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o un cápsula.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido en el campo al que pertenece el tema reivindicado. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para los términos en la presente, prevalecerán los de esta sección.

Se entenderá que la anterior descripción general y la siguiente descripción detallada son solo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de ningún objeto reivindicado. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe tenerse en cuenta que, según se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la frase "que incluye", así como otras formas tales como "incluye", "incluyen" e "incluido/a/os/as" no son limitativas.

Las definiciones de los términos estándar de química y biología molecular se encuentran en trabajos de referencia, incluyendo, entre otros, Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th edition" Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York y "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5th edition" (2007), Garland Science, New York. A menos que se indique lo contrario, se contemplan dentro del alcance de las realizaciones reveladas en la presente, los métodos convencionales de espectroscopía de masa, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

A menos que se suministren definiciones específicas, la nomenclatura empleada en conexión con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, la química analítica y la química médica y farmacéutica descritos en la presente son los generalmente utilizados. En algunas realizaciones, se utilizan técnicas estándar para los análisis químicos, la preparación, la formulación y la aplicación de productos farmacéuticos y el tratamiento de pacientes. En otras realizaciones, se utilizan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ej., electroporación, lipofección). En realizaciones más finas, se realizan reacciones y técnicas de purificación, por ejemplo, utilizando kits con las especificaciones del fabricante o

como se describen en la presente. Las técnicas y los procedimientos anteriores, en general, se realizan empleando métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Según se utiliza en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de otro modo. Además, muchos de los grupos definidos en la presente pueden estar opcionalmente sustituidos. El listado de sustituyentes de la definición es ilustrativo y no debe considerarse limitativo de los sustituyentes definidos en otra parte de la memoria descriptiva.

El término 'alquilo' se refiere a un radical hidrocarbonado, de cadena recta o ramificada, que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

El término alquilo sustituido o no sustituido (C_{1-6}) se refiere a un grupo alquilo como el definido anteriormente, que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena recta o ramificada, que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ej., etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

El término alquenilo sustituido o no sustituido (C_{1-6}) se refiere a un grupo alquenilo como el definido anteriormente, que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado, de cadena recta o ramificada, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 2 hasta 12 átomos de carbono (siendo de preferencia los radicales que tienen un rango de aproximadamente 2 a 10 átomos de carbono), por ej., etinilo, propinilo y butinilo.

El término alquinilo sustituido o no sustituido (C_{1-6}) se refiere a un grupo alquinilo como el definido anteriormente, que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo como el definido anteriormente, unido a través de un enlace oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-OCH_3$ y $-OC_2H_5$.

El término “cicloalquilo” representa un sistema anular no aromático mono- o multicíclico de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen los grupos perhidronaftilo, adamantilo, norbornilo (grupo cíclico puenteado) o los grupos espirobicíclicos, por ej. espiro(4,4)-non-2-ilo.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico en el rango de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono, directamente unido a un grupo alquilo que luego está unido a la estructura principal por cualquier carbono del grupo alquilo, que da lugar a la creación de una estructura estable, tal como el ciclopropilmetilo, el ciclobutiletilo y el ciclopentiletilo.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico en el rango de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como el ciclopropenilo, el ciclobutenilo y el ciclopentenilo.

El término “arilo” se refiere a un radical aromático que tiene en el rango de 6 hasta 20 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo como el definido anteriormente, directamente unido a un grupo alquilo como el definido anteriormente, por ejemplo

$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

El término “anillo heterocíclico” se refiere a un radical con forma de anillo no aromático de 3 a 15 miembros, que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. A los fines de la presente invención, el radical con forma de anillo heterocíclico puede ser un sistema anular mono-, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados, puenteados o espiro y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre del radical con forma de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical con forma de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5-14 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más heteroátomos

seleccionados entre N, O y S como átomos del anillo. El heteroarilo puede ser un sistema anular mono-, bi- o tricíclico. Ejemplos de tales radicales anulares heteroarilo incluyen, entre otros, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo e isoquinolilo. El radical anular heteroarilo puede estar unido a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

Ejemplos de tales radicales “de anillo heterocíclico” o “heteroarilo” incluyen, entre otros, azetidínilo, acridínilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurnilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizínilo, naftiridinilo, perhidroazepínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepínilo, azepínilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxasolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidínilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolínilo, tiamorfolínilo sulfóxido, tiamorfolínilo sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo, isocromanilo y similares.

El término “heteroarilalquilo” se refiere a un radical anular heteroarilo como se definió anteriormente, directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal por cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “heterociclilalquilo” se refiere a un radical anular heterocíclico, como se definió anteriormente, directamente unido a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal por cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “sustituido”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,

alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicliclalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)}\text{R}^x$, $-\text{C(S)}\text{R}^x$, $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N-N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, y $-\text{ONO}_2$, 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 no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicliclalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x , R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, de 3-10 miembros, que puede opcionalmente incluir heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan entre O, NR^x o S. Los sustituyentes de los grupos "sustituidos" mencionados no pueden estar adicionalmente sustituidos. Por ejemplo, cuando el sustituyente de "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente de "arilo sustituido" no puede ser "alquenilo sustituido. La sustitución o la combinación de sustituyentes prevista por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de un compuesto estable.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a los radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "grupo protector" o "GP" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger un grupo funcional particular. Otros grupos funcionales del compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo amino-protector" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege al grupo funcional amino en el compuesto. Los grupos amino-protectores adecuados incluyen, entre otros, acetilo, trifluoroacetilo, ter-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera

similar, un “grupo hidroxiprotector” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege al grupo funcional hidroxil. Los grupos hidroxiprotectores adecuados incluyen, entre otros, acetilo y sililo. Un “grupo carboxiprotector” se refiere a un sustituyente del grupo carboxil que bloquea o protege al grupo funcional carboxil. Los grupos carboxiprotectores adecuados incluyen, entre otros, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-toluensulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-difenilfosfino)-etilo y nitroetilo. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

El término “estereoisómero” se refiere a compuestos que tienen idéntica composición química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos y los grupos en el espacio. Estos incluyen a los enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos, atropoisómeros o isómeros conformacionales.

Todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Las mezclas racémicas también quedan abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales) de los presentes compuestos quedan comprendidos dentro del alcance de la invención.

El término “tautómeros” se refiere a compuestos que se caracterizan por la interconversión relativamente sencilla de las formas isómeras en equilibrio. Estos isómeros se encuentran cubiertos por la presente invención.

El término “profármaco” o “prodroga” se refiere a un compuesto que es un precursor inactivo de un compuesto, el cual es convertido en el organismo en su forma activa mediante procesos metabólicos normales.

El término “éster” se refiere a los compuestos que se forman por la reacción entre un ácido y un alcohol, con eliminación de agua. Un éster puede representarse mediante la fórmula RCOOR' , donde R es el compuesto base y R' es el resto del éster (por ej., un grupo etilo).

Además, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo el remplazo de hidrógeno por deuterio y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención incluyen a las sales derivadas de las bases inorgánicas, tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, y Mn; las sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiletilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitclohexilamina, metformina, bencilamina, trialkilamina y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol y fenil glicinol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxil prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con halogenuros de alquilo o sulfatos de alquilo tales como MeI y (Me)₂SO₄; aminoácidos no naturales tales como los isómeros D o los aminoácidos sustituidos; guanidina o guanidina sustituida en la que los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, sales de amonio o sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición con ácidos, si corresponde, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, sales de haloácidos, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, pamoatos, metansulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencensulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

El término "sujeto" o "paciente" abarca a los mamíferos y a los no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, a cualquier miembro de la clase de los Mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como los vacunos, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como los conejos, perros y gatos; y los animales de laboratorio, incluyendo a los roedores, tales como las ratas, ratones y cobayos. Ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, a las aves y peces. En una realización de los métodos y composiciones provistos en la presente, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento", tal como se utilizan en la presente, incluyen aliviar, calmar o mejorar los síntomas de una enfermedad, un trastorno o una afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad, el trastorno o la afección, por ejemplo detener el desarrollo de la enfermedad, el trastorno o la afección, aliviar la enfermedad, el trastorno o la afección, provocar la regresión de la enfermedad, el trastorno o la afección, aliviar una afección provocada por la enfermedad, el trastorno o la afección, o detener los síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección ya sea profiláctica y/o terapéuticamente.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “proteína blanco” se refiere a una proteína o una porción de una proteína capaz de unirse con, o interactuar con, un compuesto descrito en la presente, tal como un compuesto capaz de modular una proteína STIM y/o una proteína Orai. En ciertas realizaciones, una proteína blanco es una proteína STIM. En otras realizaciones, una proteína blanco es una proteína Orai, y en aun otras realizaciones, el compuesto se dirige tanto a proteínas STIM como proteínas Orai.

El término “proteína STIM” se refiere a cualquier proteína situada en la membrana del retículo endoplasmático o en la membrana plasmática que activa un aumento en el flujo de la entrada de calcio a una célula a través de un canal CRAC. (STIM se refiere a una molécula de interacción con el estroma.) Tal como se utiliza en la presente, “proteína STIM” incluye, entre otras, STIM-1 de mamífero, tal como STIM-1 humana y de roedor (por ej., ratón), D-STIM de *Drosophila melanogaster*, C-STIM de *C. elegans*, STIM de *Anopheles gambiae* y STIM-2 de mamífero, tal como STIM-2 humana y de roedor (por ej., ratón). Según se describe en la presente, se ha identificado que tales proteínas están involucradas en, participan en y/o proporcionan, la entrada de calcio operada por depósitos o su modulación, la regulación del calcio citoplasmático y/o la modulación de los niveles de calcio en, o el movimiento del calcio hacia el interior, dentro de o hacia el exterior, de los depósitos de intracelulares de calcio (por ejemplo, el retículo endoplasmático).

Se apreciará que por “activar” o “activación” se entiende la capacidad de una proteína STIM para regular por aumento, estimular, potenciar o facilitar de otro modo el flujo de calcio hacia el interior de una célula a través de un canal CRAC. Se prevé que puede ocurrir interferencia entre la proteína STIM y el canal CRAC por una interacción molecular directa o indirecta. Como es de esperar, la proteína STIM es una proteína transmembrana que está asociada con, o que se encuentra en cercana proximidad a, un canal CRAC.

El término “fragmento” o “derivado”, cuando se refiere a una proteína (por ejemplo STIM, Orai) significa proteínas o polipéptidos que retienen esencialmente la misma función o actividad biológica que la(s) proteína(s) nativa(s) en al menos un análisis. Por ejemplo, el fragmento o derivado de la proteína citada mantiene preferentemente al menos aproximadamente el 50% de la actividad de la proteína nativa, al menos el 75% o al menos aproximadamente el 95% de la actividad de la proteína nativa, determinada, por ej., mediante un análisis de influjo de calcio.

Según se utiliza en la presente, “mejora” se refiere a una mejoría en una enfermedad o una afección o al menos un alivio parcial de los síntomas asociados con una enfermedad o una afección. Según se utiliza en la presente, la mejora de los síntomas de una enfermedad, un trastorno o una afección particular por la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular, se refiere a cualquier disminución de la severidad, el retardo en el inicio, la disminución de la velocidad de avance o el acortamiento de la duración, ya sea de manera permanente o temporal, duradera o transitoria, que se atribuye a o se asocia con, la administración del compuesto o la composición.

El término “modular”, según se utiliza en la presente, significa interactuar con una proteína blanco, ya sea directa o indirectamente, de modo de alterar la actividad de la proteína blanco, incluyendo, solo a modo de ejemplo, inhibir la actividad del blanco o limitar o reducir la actividad del blanco.

Según se utiliza en la presente, el término “modulador” se refiere a un compuesto que altera una actividad de un blanco (por ejemplo, una proteína blanco). Por ejemplo, en algunas realizaciones, un modulador provoca un aumento o una disminución en la magnitud de una cierta actividad de un compuesto blanco, en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de un blanco. En ciertas realizaciones, un inhibidor evita completamente una o más actividades de un blanco.

Según se utiliza en la presente memoria, “modulación” con referencia al calcio intracelular, se refiere a cualquier alteración o ajuste en el calcio intracelular, incluyendo, entre otros, la alteración de la concentración de calcio en el citoplasma y/o en las organelas intracelulares almacenadoras de calcio, por ej., el retículo endoplasmático o la alteración de la cinética de los flujos del calcio hacia el interior, hacia el exterior y dentro de las células. En un aspecto, modulación se refiere a reducción.

Los términos “inhibe”, “inhibición” o “inhibidor” de la actividad de los canales SOC o de la actividad de los canales CRAC, según se utiliza en la presente, se refieren a la inhibición de la actividad de los canales de calcio operados por depósitos o a la actividad de los canales de calcio activados por la liberación del calcio.

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza en la presente, significa no tener ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto tratado.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se aplica a especies moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción alérgica o adversa similar, tal como una descompostura gástrica y mareos, cuando se administra a un ser humano. Preferentemente, según se utiliza en la presente memoria, la frase "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia regulatoria del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Norteamericana u otra farmacopea generalmente reconocida, para su utilización en animales, y más particularmente en seres humanos.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de la presente invención con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por diversas vías de administración, incluyendo entre otras, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Las frases "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, se refieren a una cantidad suficiente del agente o el compuesto administrado, que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o la afección tratada. El resultado es la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra modificación deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de un compuesto de la presente invención requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. En algunas realizaciones, una cantidad "efectiva" apropiada para algún caso individual, se determina empleando técnicas tales como un estudio de escalamiento de dosis.

Los términos "potenciar" o "potenciamiento", según se utilizan en la presente memoria, significan aumentar o prolongar ya sea la potencia o la duración de un efecto deseado. Así, en relación a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "potenciamiento" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una "cantidad potenciadora efectiva", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

El término “vehículo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos, que facilitan la incorporación de un compuesto a las células o los tejidos.

El término “diluyente” se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir al compuesto de interés antes de su administración. En algunas realizaciones, se utilizan diluyentes para estabilizar compuestos, pues proporcionan un ambiente más estable. Se utilizan sales disueltas en soluciones reguladoras (las cuales también proporcionan control o mantenimiento del pH) como diluyentes, incluyendo, entre otras, una solución salina reguladora de fosfatos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “calcio intracelular” se refiere al calcio localizado en una célula sin especificación de una localización celular particular. En cambio, “citósólico” o “citoplasmático”, con referencia al calcio, se refiere al calcio localizado en el citoplasma celular.

Según se utiliza en la presente, un efecto sobre el calcio intracelular es cualquier alteración de algún aspecto del calcio intracelular, incluyendo, pero sin estar limitas por, una alteración en los niveles de calcio intracelulares y la localización y movimiento del calcio hacia el interior, hacia el exterior o dentro de la célula o del sitio de depósito de calcio intracelular u organela. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un efecto sobre el calcio intracelular es una alteración de las propiedades, tales como, por ejemplo, la cinética, sensibilidades, velocidad, amplitud y características electrofisiológicas, del flujo o movimiento del calcio que se produce en una célula o porción de la misma. En algunas realizaciones, un efecto sobre el calcio intracelular es una alteración en cualquier proceso modulador del calcio intracelular, incluyendo la entrada del calcio operada por depósitos, la regulación del calcio citosólico y los niveles de calcio en o el movimiento del calcio hacia el interior, hacia el exterior o dentro de un sitio de depósito de calcio intracelular. Cualquiera de estos aspectos se evalúa de varias maneras, incluyendo, entre otras, la evaluación de los niveles de calcio u otro ion (particularmente un catión), el movimiento del calcio u otro ion (particularmente un catión), las fluctuaciones en los niveles de calcio u otro ion (particularmente un catión), la cinética de los flujos de calcio u otro ion (particularmente un catión) y/o del transporte de calcio u otro ion (particularmente un catión) a través de una membrana. Una alteración es uno cualquiera de tales cambios que sea estadísticamente significativo. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, si se

dice que el calcio intracelular en una célula de prueba y en una célula control difiere, tales diferencias son una diferencia estadísticamente significativa.

La modulación del calcio intracelular es cualquier alteración o ajuste en el calcio intracelular que incluye, entre otras, la alteración de la concentración o nivel de calcio en el citoplasma y/o en las organelas de depósito del calcio intracelular, por ej., el retículo endoplasmático, la alteración en el movimiento del calcio hacia el interior, hacia el exterior y dentro de la célula o el sitio de depósito del calcio intracelular u organela, la alteración en la localización del calcio dentro de una célula y la alteración de la cinética u otras propiedades de los flujos del calcio hacia el interior, hacia el exterior y dentro de las células. En algunas realizaciones, la modulación del calcio intracelular implica la alteración o ajuste, por ej. la reducción o inhibición, de la entrada del calcio operada por depósitos, la regulación del calcio citosólico, los niveles de calcio en o el movimiento del calcio hacia el interior, hacia el exterior o dentro de un depósito de calcio intracelular u organela, y/o los niveles basales o en reposo del calcio citosólico. La modulación del calcio intracelular implica una alteración o ajuste en el movimiento de un ion (por ej., calcio) mediado por receptores, el movimiento de un ion (por ej., calcio) operado por segundos mensajeros, el influjo o eflujo de calcio hacia o desde una célula, y/o la captación de un ion (por ej., calcio) hacia o la liberación desde compartimientos intracelulares, incluyendo, por ejemplo, los endosomas y lisosomas.

Según se utiliza en la presente, “involucrada en”, con respecto a la relación entre una proteína y un aspecto del calcio intracelular o la regulación del calcio intracelular, significa que cuando la expresión o la actividad de la proteína en una célula se reduce, altera o elimina, hay una reducción, alteración o eliminación concomitante o asociada de uno o más aspectos del calcio intracelular o la regulación del calcio intracelular. Tal alteración o reducción en la expresión o actividad ocurre en virtud de una alteración de la expresión de un gen que codifica la proteína o alterando los niveles de la proteína. Una proteína involucrada en un aspecto del calcio intracelular, tal como, por ejemplo, la entrada del calcio operada por depósitos, de este modo, es una que facilita o participa en un aspecto del calcio intracelular o de la regulación del calcio intracelular. Por ejemplo, proteínas que facilitan la entrada del calcio operada por depósitos son una proteína STIM y/o una proteína Orai.

Tal como se utiliza en la presente, una proteína que es un componente de un canal de calcio es una proteína que participa en el complejo multi-proteína que constituye el canal.

Según se utiliza en la presente, “entrada de cationes” o “entrada de calcio” en una célula se refiere a la entrada de cationes, tales como el calcio, en una localización intracelular, tal como el citoplasma de una célula o en el lumen de una organela intracelular o sitio de depósito. Así, en algunas realizaciones, la entrada de cationes es, por ejemplo, el movimiento de cationes al interior del citoplasma celular desde el medio extracelular o desde una organela o sitio de depósito intracelular o el movimiento de cationes al interior de una organela o sitio de depósito intracelular desde el citoplasma o medio extracelular. El movimiento del calcio al interior del citoplasma desde una organela o sitio de depósito intracelular también se denomina “liberación del calcio” desde la organela o sitio de depósito.

Tal como se utiliza en la presente, “respuesta celular” se refiere a cualquier respuesta celular que sea el resultado de un movimiento de iones hacia el interior o el exterior de una célula o dentro de una célula. En algunas realizaciones, la respuesta celular está asociada con cualquier actividad celular que dependa, al menos en parte, de iones tales como, por ejemplo, el calcio. Tales actividades opcionalmente incluyen, por ejemplo, la activación celular, la expresión génica, la endocitosis, la exocitosis, el tráfico celular y la muerte celular apoptótica.

Según se utiliza en la presente, las “células inmunitarias” incluyen a las células del sistema inmunitario y a las células que realizan una función o actividad en una respuesta inmunitaria, tales como, entre otras, las células T, las células B, los linfocitos, los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos, los mastocitos, las células plasmáticas, los glóbulos blancos, las células presentadoras de antígenos y las células citolíticas naturales.

Tal como se utiliza en la presente, “citoquina” o “citoquinas” se refieren a pequeñas proteínas solubles, secretadas por las células, que en algunas realizaciones alteran el comportamiento o las propiedades de la célula secretora o de otra célula. Las citoquinas se unen a receptores de citoquinas y desencadenan un comportamiento o propiedad dentro de la célula, por ejemplo la proliferación, la muerte o la diferenciación celular. Los ejemplos ilustrativos de las citoquinas incluyen, entre otros, las interleuquinas (por ej., IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1.alfa., IL-1.beta. e IL-1 RA), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor

estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), la oncostatina M, la eritropoyetina, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), los interferones, B7.1 (también conocido como CD80), B7.2 (también conocido como B70, CD86), los miembros de la familia de los TNF (TNF- α , TNF- β , LT- β , ligando de CD40, ligando de Fas, ligando de CD27, ligando de CD30, 4-1BBL, Trail) y MIF.

"Entrada de calcio operada por depósitos" o "SOCE" se refiere al mecanismo por el cual la liberación de los iones calcio de los depósitos intracelulares se coordina con el influjo de iones a través de la membrana plasmática.

La homeostasis del calcio celular es el resultado de la suma de los sistemas regulatorios involucrados en el control de los niveles y los movimientos intracelulares de calcio. La homeostasis del calcio celular se logra, al menos en parte, por la unión del calcio y por el movimiento del calcio hacia el interior y hacia el exterior de la célula a través de la membrana plasmática y dentro de la célula por el movimiento del calcio a través de las membranas de las organelas intracelulares que incluyen, por ejemplo, el retículo endoplasmático, el retículo sarcoplasmático, las mitocondrias y las organelas endocíticas que incluyen los endosomas y lisosomas.

El movimiento del calcio a través de las membranas celulares es realizado por proteínas especializadas. Por ejemplo, el calcio proveniente del espacio extracelular ingresa a la célula a través de varios canales de calcio y un intercambiador sodio/calcio y es extraído activamente de la célula por bombas de calcio e intercambiadores sodio/calcio. El calcio también es liberado de depósitos internos a través de receptores de inositol trisfosfato o rianodina y probablemente es captado por estas organelas mediante bombas de calcio.

El calcio entra a las células por cualquiera de varias clases generales de canales, incluyendo, entre otros, los canales de calcio operados por voltaje (VOC), los canales de calcio operados por depósitos (SOC) y los intercambiadores de sodio/calcio que operan de modo inverso. Los canales VOC son activados por despolarización de la membrana y se encuentran en células excitables, tales como las nerviosas y las musculares y, en su mayor parte, no se encuentran en células no excitables. En algunas condiciones, el Ca^{2+} también entra a las células a través de los intercambiadores Na^{+} -- Ca^{2+} que operan de modo inverso.

La endocitosis proporciona otro proceso por el cual las células captan calcio del medio extracelular a través de los endosomas. Además, algunas células, por ejemplo las células exocrinas, liberan calcio mediante la exocitosis.

La concentración citosólica de calcio está rigurosamente regulada, estimándose habitualmente los niveles en reposo en aproximadamente $0,1 \mu\text{M}$ en células de mamífero, mientras que la concentración extracelular de calcio es típicamente de alrededor de 2 mM . Esta estricta regulación facilita la transducción de señales hacia el interior y dentro de las células mediante el flujo transitorio del calcio a través de la membrana plasmática y las membranas de las organelas intracelulares. Existe una multiplicidad de sistemas intracelulares de transporte y regulación del calcio que sirvan para dar forma a las señales de calcio intracelulares y mantener la baja concentración citoplasmática de calcio en reposo. En células en reposo, los principales componentes involucrados en el mantenimiento de los niveles basales de calcio son las bombas y las fugas de calcio del retículo endoplasmático y la membrana plasmática. La perturbación de los niveles citosólicos de calcio en reposo afecta la transmisión de tales señales y da lugar a defectos en una cantidad de procesos celulares. Por ejemplo, la proliferación celular involucra una prolongada secuencia de señalización de calcio. Otros procesos celulares que incluyen, entre otros, secreción, señalización y fertilización, involucran la señalización del calcio.

Los receptores de la superficie celular que activan la fosfolipasa C(PLC) crean señales citosólicas de Ca^{2+} a partir de fuentes intra- y extracelulares. Un aumento inicial transitorio del $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (concentración de calcio intracelular) es el resultado de la liberación del Ca^{2+} del retículo endoplasmático (RE), que es provocada por el producto de PLC inositol-1,4,5-trisfosfato (P_3), abriendo los receptores de IP_3 en el RE (Streb y col. *Nature*, 306, 67-69, 1983). A continuación, sigue una posterior fase de entrada sostenida de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática, a través de los canales de calcio especializados operados por depósitos (SOC) (en el caso de células inmunitarias, los canales SOC son canales de calcio activados por la liberación del calcio (CRAC)) en la membrana plasmática. La entrada de Ca^{2+} operada por depósitos (SOCE) es el proceso en el que el propio vaciado de los depósitos de Ca^{2+} activa los canales de Ca^{2+} en la membrana plasmática para contribuir a llenar nuevamente los depósitos (Putney, *Cell Calcium*, 7, 1-12, 1986; Parekh y col., *Physiol. Rev.* 757-810; 2005). La SOCE hace más que simplemente suministrar Ca^{2+} para volver a llenar los depósitos, ya que genera ella misma señales sostenidas de Ca^{2+} que controlan funciones tan esenciales como la expresión génica, el metabolismo celular y la exocitosis (Parekh y Putney, *Physiol. Rev.* 85, 757-810 (2005).

En los linfocitos y mastocitos, la activación de los receptores de antígenos o Fc causa la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, lo que a su vez conduce al influjo de Ca^{2+} a través de los canales CRAC de la membrana plasmática. El posterior aumento en el Ca^{2+} intracelular activa la calcineurina, una fosfatasa que regula al factor de transcripción NFAT. En células en reposo, el NFAT es fosforilado y reside en el citoplasma, pero cuando es desfosforilado por la calcineurina, el NFAT se transloca al núcleo y activa diferentes programas genéticos, dependiendo de las condiciones de estimulación y del tipo de célula. En respuesta a las infecciones y durante un rechazo a los trasplantes, NFAT se asocia con el factor de transcripción AP-1 (Fos-Jun) en el núcleo de células T “efectoras”, transactivando por ello genes de citoquinas, genes que regulan la proliferación de las células T y otros genes que orquestan una respuesta inmunitaria activa (Rao y col., *Annu Rev Immunol*, 1997; 15:707-47). En cambio, en células T que reconocen auto-antígenos, el NFAT es activado en ausencia de AP-1 y activa un programa transcripcional conocido también como “anergia”, suprimiendo las respuestas autoinmunes (Macian y col., *Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell*. 2002 Jun. 14; 109(6):719-31). En una subclase de células T, conocidas como células T regulatorias que suprimen la autoinmunidad mediada por células T efectoras auto-reactivas, el NFAT se asocia con el factor de transcripción FOXP3 para activar los genes responsables de la función supresora (Wu y col., *Cell*, 2006 Jul. 28; 126(2):375-87; Rudensky A Y, Gavin M, Zheng Y. *Cell*. 2006 Jul. 28; 126(2):253-256).

El retículo endoplasmático (RE) realiza una variedad de procesos. El RE desempeña un papel como depósito y sumidero de Ca^{2+} sensible a agonistas, teniendo lugar dentro de este lumen el plegamiento/procesamiento de proteínas. Aquí, numerosas proteínas chaperonas dependientes del Ca^{2+} aseguran que las proteínas recién sintetizadas se pliegan correctamente y se envíen al destino apropiado. El RE también está involucrado en el tráfico de vesículas, la liberación de señales de estrés, la regulación del metabolismo del colesterol y la apoptosis. Muchos de estos procesos requieren Ca^{2+} intraluminal y el plegamiento erróneo de las proteínas, las respuestas al estrés del RE y la apoptosis son todos probablemente inducidos por reducción del Ca^{2+} del RE durante largos períodos de tiempo. Debido a este papel como abastecedor de Ca^{2+} , está claro que el contenido de Ca^{2+} del RE debe caer después de la estimulación. Sin embargo, para preservar la integridad funcional del RE, es vital que el contenido de Ca^{2+} no disminuya a niveles muy bajos ni se mantenga a un nivel bajo. El reabastecimiento

de Ca^{2+} al RE es, por lo tanto, un proceso central para todas las células eucariotas. Debido a que una caída en el contenido de Ca^{2+} del RE activa los canales de Ca^{2+} operados por depósitos en la membrana plasmática, se considera que una función primordial de esta vía de entrada del Ca^{2+} es el mantenimiento de los niveles de Ca^{2+} en el RE que son necesarios para la adecuada síntesis y plegamiento de las proteínas. No obstante, los canales de Ca^{2+} operados por depósitos desempeñan otros importantes papeles.

La comprensión de la entrada de calcio operada por depósitos fue provista mediante estudios electrofisiológicos que establecieron que el proceso de vaciado de los depósitos activaba una corriente de Ca^{2+} en los mastocitos llamada corriente de Ca^{2+} activada por la liberación del Ca^{2+} o I_{CRAC} . La I_{CRAC} no es activada por voltaje, se rectifica internamente y es notablemente selectiva para el Ca^{2+} . Se encuentra en varios tipos celulares, principalmente de origen hemopoyético. La I_{CRAC} no es la única corriente operada por depósitos y ahora es evidente que el influjo operado por depósitos abarca a una familia de canales permeables al Ca^{2+} , con diferentes propiedades en diferentes tipos celulares. La I_{CRAC} fue la primera corriente de Ca^{2+} operada por depósitos en ser descrita y sigue siendo un modelo aceptado para estudiar el influjo operado por depósitos.

Los efectos de los compuestos o agentes sobre el calcio intracelular pueden monitorearse utilizando diversos métodos de selección/identificación que proporcionan una evaluación o medición directa o indirecta del calcio celular (incluyendo el citosólico y el de las organelas o compartimientos intracelulares) y/o del movimiento de los iones hacia el interior, dentro de, o hacia el exterior de una célula, organela, depósito de calcio o porciones de los mismos (por ej., una membrana). Puede utilizarse una variedad de métodos para evaluar los niveles de calcio y los movimientos o el flujo de los iones. El método particular utilizado y las condiciones empleadas dependerá de si se monitorea o evalúa un aspecto particular del calcio intracelular. Por ejemplo, en algunos aspectos, pueden usarse reactivos y condiciones para evaluar específicamente la entrada de calcio operada por depósitos, los niveles citosólicos de calcio en reposo, la regulación del calcio y los niveles y la captación o liberación de calcio por parte de las organelas intracelulares y los depósitos de calcio. Alternativamente, el efecto de un compuesto o agente sobre el calcio intracelular puede monitorearse o evaluarse utilizando, por ejemplo, una célula, una organela intracelular o un compartimiento de depósito de calcio, una membrana (incluyendo, por ej., un parche de membrana separado o una bicapa lipídica) o un sistema de ensayo libre

de células (por ej., una vesícula de membrana exterior hacia afuera). En general, algún aspecto del calcio intracelular se monitorea o evalúa en presencia de un agente de prueba y se compara con un control, por ej., con el calcio intracelular en ausencia del agente de prueba.

Enfermedades, Trastornos o Afecciones

Estudios clínicos han demostrado que el canal es absolutamente necesario para la activación de los genes subyacentes de la respuesta de las células T al antígeno. Se necesita de un ingreso de calcio prolongado para activar a los linfocitos y obtener una respuesta inmunitaria adaptativa. El ingreso de calcio a los linfocitos ocurre principalmente a través de los canales CRAC. Un aumento en el calcio da como resultado la activación del NFAT y la expresión de las citoquinas necesarias para una respuesta inmunitaria. La inhibición del ingreso de calcio operado por depósitos es un modo efectivo de evitar la activación de las células T.

La inhibición de la actividad de los canales CRAC con los compuestos que modulan los niveles de calcio intracelular proporcionan un medio para proveer una terapia inmunosupresora, tal como se demostró mediante la eliminación del ingreso de calcio operado por depósitos observado en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (*“severe-combined immunodeficiency”*, por sus siglas en idioma inglés). Las células T, los fibroblastos y en algunos casos las células B de los pacientes con inmunodeficiencia de las células T o SCID que tienen un defecto principal en la activación de células T muestran un defecto significativo en el ingreso de calcio operado por depósitos. Los pacientes con SCID carecen de una respuesta inmunitaria adaptable pero sin que haya ningún deterioro o toxicidad en los órganos principales. El fenotipo de los pacientes con SCID indica que la inhibición de los canales CRAC es una estrategia efectiva para la inmunosupresión.

Enfermedades/Trastornos que Implican Inflamación y Enfermedades/Trastornos Relacionados con el Sistema Inmunitario

En algunas realizaciones, las enfermedades, los trastornos o las afecciones que son tratadas o evitadas utilizando los compuestos revelados en la presente, los cuales son capaces de modular los niveles de calcio intracelular, las composiciones de los mismos y los métodos provistos en la presente para

identificar compuestos capaces de modular los niveles intracelulares de calcio, incluyen a las enfermedades, las afecciones o los trastornos que implican la inflamación y/o que están relacionados con el sistema inmunitario. Estas enfermedades incluyen, entre otras, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple y trastornos del sistema inmunitario.

La activación de los neutrófilos (PMN) a través de mediadores de la inflamación se logra, en parte, por el aumento de la concentración del calcio citosólico. Se piensa que el influjo de calcio operado por depósitos desempeña en forma particular un papel importante en la activación de PMN. Se ha mostrado que el trauma aumenta el influjo de calcio operado por depósitos en los PMN y que elevaciones prolongadas de la concentración de calcio citosólico debidas a un incremento del influjo del calcio operado por depósitos es probable que altere el acoplamiento entre estímulo-respuesta a quimiotaxinas y contribuya a la disfunción de PMN luego de la lesión. La modulación de las concentraciones de calcio citosólico en PMN a través de los canales de calcio operados por depósitos podría, por consiguiente, ser útil para regular la inflamación mediada por PMN y la disminución de la función cardiovascular luego de lesión, shock o sepsis.

El calcio desempeña un papel crítico en la activación de los linfocitos. La activación de los linfocitos, por ej., mediante estimulación antigénica, da como resultado aumentos rápidos de las concentraciones intracelulares de calcio libre y la activación de factores de transcripción, incluyendo el factor nuclear de células T activadas (NFAT), NF- κ B, JNK1, MEF2 y CREB. El NFAT es un regulador transcripcional clave de los genes de IL-2 (y de otras citoquinas). Se requiere una elevación prolongada del nivel de calcio intracelular para mantener al NFAT en un estado transcripcionalmente activo, y es dependiente del ingreso de calcio operado por canales. La reducción o el bloqueo del ingreso de calcio operado por depósitos en los linfocitos, bloquea la activación de los linfocitos dependiente del calcio. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la modulación de una proteína STIM y/o de una proteína Orai y particularmente del ingreso de calcio operado por depósitos (por ej., reducción, eliminación del ingreso de calcio operado por depósitos), en linfocitos es un método para tratar trastornos inmunitarios y relacionados con la inmunidad, incluyendo, por ejemplo, enfermedades/trastornos inmunitarios crónicos, enfermedades/trastornos inmunitarios agudos, enfermedades/trastornos autoinmunitarios y de inmunodeficiencia,

enfermedades/trastornos que implican inflamación, rechazos de injertos de trasplante de órganos, enfermedad de injerto-versus-huésped y respuestas inmunitarias alteradas (por ej., hiperactivas). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tratamiento de una enfermedad/trastorno autoinmunitario implica la reducción, bloqueo o eliminación del ingreso de calcio operado por depósitos en los linfocitos.

Ejemplos de trastornos inmunitarios incluyen psoriasis, artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eczema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo a los injertos, enfermedad de injerto-versus-huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ej., tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

En otras realizaciones, los compuestos revelados en la presente, los cuales son capaces de modular los niveles intracelulares de calcio, las composiciones de los mismos y los métodos provistos en la presente para identificar compuestos capaces de modular los niveles intracelulares de calcio, se utilizan en conexión con el tratamiento de malignidades incluyendo, sin limitación, a malignidades de origen linforreticular, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer rectal. Se piensa que el ingreso de calcio operado por depósito desempeña un papel importante en la proliferación celular en las células cancerígenas.

La inhibición de SOCE es suficiente para evitar la proliferación de las células tumorales. El derivado pirazólico BTP-2, un bloqueante directo de I_{CRAC} , inhibe SOCE y la proliferación en células Jurkat y en células de cáncer de colon. Además, una SOCE prolongada requiere la captación del Ca^{2+} mitocondrial y evitar la captación de ese Ca^{2+} mitocondrial conduce a la inhibición de SOCE. La estimulación de las células Jurkat induce una SOCE prolongada y la activación de la fosfatasa calcineurina dependiente de Ca^{2+} que desfosforila a NFAT, lo cual promueve la expresión de la interleuquina-2 y la proliferación celular. En otras realizaciones, compuestos capaces de modular los niveles intracelulares de calcio

inhiben SOCE y son utilizados en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o afecciones proliferativas.

En algunas realizaciones, se trata de enfermedades, trastornos o afecciones que son tratadas o evitadas utilizando los compuestos revelados en la presente, los cuales son capaces de modular los niveles intracelulares de calcio, las composiciones de los mismos y los métodos provistos en la presente para identificar compuestos capaces de modular los niveles intracelulares de calcio que incluyen, por ejemplo, las enfermedades y los trastornos hepáticos o del hígado. Estas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen, entre otros, la lesión hepática, por ejemplo, debida a trasplante, hepatitis y cirrosis.

El ingreso de calcio operado por depósitos ha sido asociado a la enfermedad hepática crónica, como así también a la lesión de trasplantes luego de la conservación en frío-desoxigenación caliente.

En algunas realizaciones, se trata de enfermedades, afecciones o trastornos que son tratados o evitados utilizando los compuestos revelados en la presente, los cuales son capaces de modular los niveles intracelulares de calcio, las composiciones de los mismos y los métodos provistos en la presente, para identificar compuestos capaces de modular los niveles intracelulares de calcio, que incluyen enfermedades y trastornos renales o hepáticos. La hiperplasia de células mesangiales es, con frecuencia, una característica clave de dichas enfermedades y trastornos. En otras realizaciones, dichas enfermedades y trastornos son causados por mecanismos de lesión inmunológicos o de otro tipo, incluyendo IgAN, glomerulonefritis membranoproliferativa o lupus nefritis. Un desequilibrio en el control de la replicación de las células mesangiales también parece desempeñar un papel clave en la patogénesis de la insuficiencia renal progresiva. El recambio de las células mesangiales en el riñón de adultos normales es muy lento, con un índice de renovación inferior al 1%. Un rasgo prominente de la enfermedad glomerular/renal es la hiperplasia mesangial debida a un índice de proliferación elevado o a una pérdida reducida de células mesangiales. Cuando se induce la proliferación de las células mesangiales sin que ocurra pérdida celular, por ejemplo debido a la estimulación mitogénica, el resultado es una glomerulonefritis mesangioproliferativa. Hay datos que inducen a pensar que los reguladores del crecimiento de las células mesangiales, en particular los factores de crecimiento, actúan mediante la regulación de los canales de calcio operados por depósitos. En otras realizaciones, los moduladores del ingreso de calcio operados por depósitos contribuyen al tratamiento de

enfermedades glomerulares mediante la inhibición de la proliferación de células mesangiales.

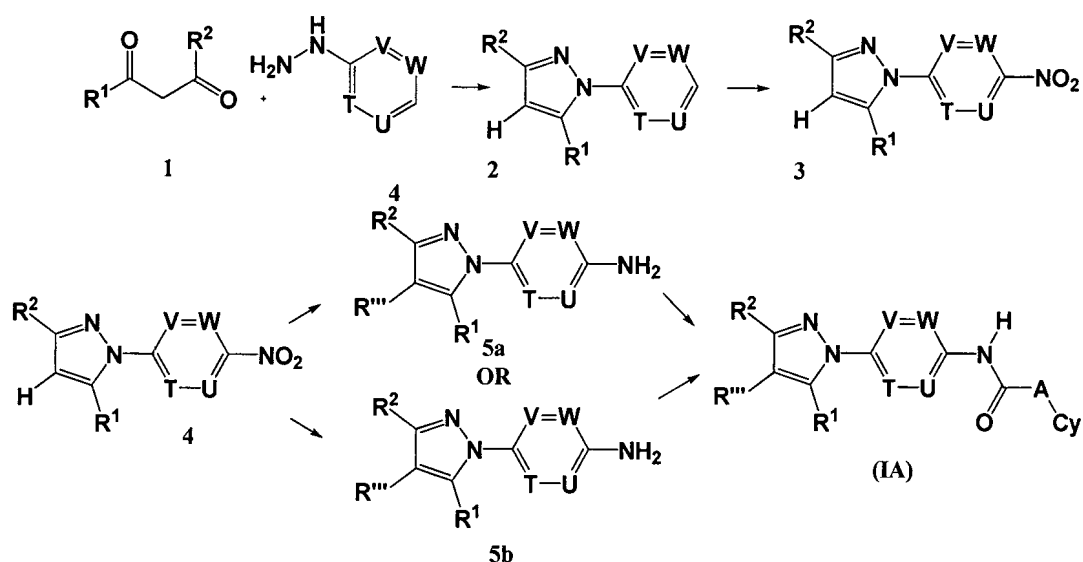
En un aspecto, los compuestos descritos en la presente modulan el calcio intracelular, tal como, entre otros, mediante la modulación (por ej., la reducción o la inhibición) de la actividad de los canales de SOC, tal como la inhibición de la actividad de los canales de CRAC (por ej., inhibición de I_{CRAC} , inhibición de SOCE), en un sistema de células inmunitarias (por ej., un linfocito, un glóbulo blanco, una célula T, una célula B), un fibroblasto (o una célula derivada de un fibroblasto), o una célula epidermal, dermal o de la piel (por ej., un queratinocito). En algunas realizaciones, el paso de modulación de una o más proteínas involucradas en la modulación del calcio intracelular (por ej., una proteína STIM y/o Orai) implica, por ejemplo, la reducción del nivel, de la expresión, de una actividad, de una función y/o de las interacciones moleculares de una proteína. Por ejemplo, si una célula exhibe un aumento en los niveles de calcio o la falta de regulación de un aspecto de la modulación del calcio intracelular, por ej., el ingreso de calcio operado por depósitos, entonces, en otras realizaciones, la modulación implica la reducción del nivel, de la expresión, de una actividad o función o una interacción molecular de una proteína, por ej., una proteína STIM y/o Orai.

La siguiente metodología general descrita en la presente provee la manera y el proceso de fabricar y utilizar el compuesto de la presente invención y tiene más fines ilustrativos que limitantes. También se recomienda implementar otras modificaciones a la metodología proporcionada y nuevos métodos adicionales a fin de lograr el propósito de la invención. En consecuencia, debe comprenderse que puede haber otras realizaciones que se encuadren en el espíritu y el alcance de la invención tal como se define en la presente memoria.

Método General de Preparación de Compuestos de la Fórmula (I)

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por medio de los siguientes procesos. A menos que se indique de otra manera, todas las variables que se utilizan en las fórmulas que figuran a continuación deben comprenderse como representativas de los grupos descritos en relación a la fórmula (IA). Esos métodos pueden aplicarse, de manera similar, a otros compuestos de la fórmula (I) (por ej., I, IA, IA-I y/o IA-III).

El **esquema 1** proporciona un procedimiento general para la síntesis de un compuesto de fórmula (IA) en donde L_1 y L_2 juntos son $-NH-CO-$, R''' es hidrógeno o halógeno y todas las otras variables R , R^1 , R^2 , T , U , V , W , A y Cy se describen más arriba en relación a la fórmula (IA)

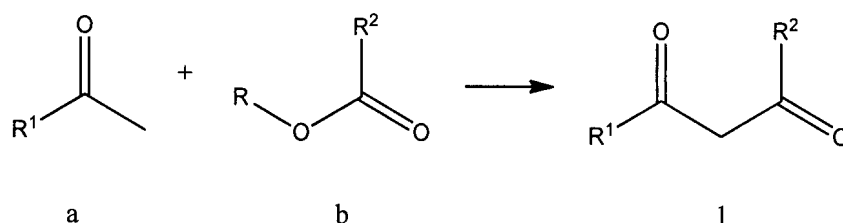


Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2 (por ej., fenilhidrazina) para formar un compuesto de la fórmula 3. El compuesto de la fórmula 3 luego puede nitrarse, por ej., utilizando una mezcla de H_2SO_4 concentrado y HNO_3 concentrado para formar un compuesto de la fórmula 4. La reducción del compuesto de la fórmula 4, tal como con $FeCl_3$ e hidrazina en presencia de carbón activado, da como resultado el compuesto de amina correspondiente a la fórmula 5a en donde R''' es Hidrógeno. Alternativamente, la halogenación seguida por la reducción del compuesto de fórmula 4, da como resultado el compuesto de amina correspondiente a la fórmula 5b en donde R''' es Halógeno. El compuesto de fórmula 5a o 5b puede acoplarse con varios otros intermediarios en presencia de un reactivo de acoplamiento

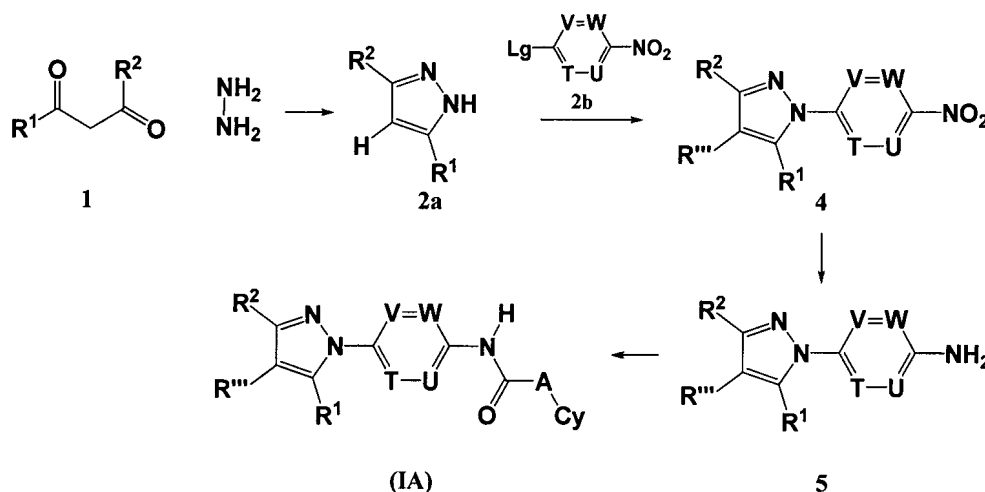
adecuado para proveer un compuesto de fórmula **(IA)**. El compuesto de fórmula **5a** o **5b** puede acoplarse con i. Cy-A-COOH utilizando uno o más reactivos de acoplamiento de amidas tales como el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP) o el clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC); ii. con cloruros ácidos de la fórmula Cy-A-COCl; o iii. isocianatos de fórmula Cy-NCO donde A es NH.

El **esquema 2** provee un proceso general de síntesis de un compuesto de la fórmula **(IA)** donde L₁ y L₂ juntos son i -NH-CO-, R''' es hidrógeno o halógeno y todas las otras variables R, R¹, R², T, U, V, W, A y Cy son las descritas más arriba en relación a la fórmula **(IA)**.

Etapa-1



Etapa-2

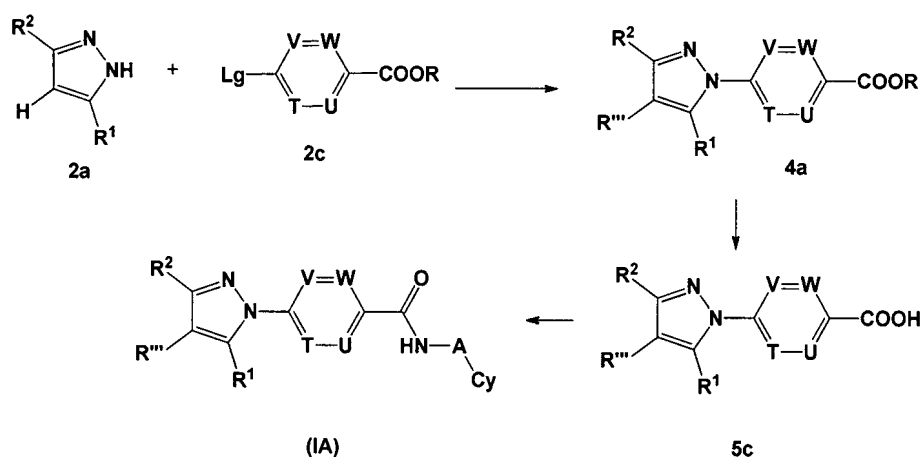


Etapa-1: Una cetona de fórmula **a** puede condensarse con un éster de fórmula **b** en presencia de una base tal como un alcóxido metálico, por ej., etóxido de sodio, para dar una dicetona de fórmula **1**.

Etapa-2: El compuesto de fórmula **1** puede convertirse en un compuesto pirazol de fórmula **2a** por reacción con hidrazina. El compuesto de fórmula **2a** puede reaccionar con un compuesto de fórmula **2b** donde L_g es un grupo saliente (tal como un halógeno) en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de metal alcalino, por ej., Cs₂CO₃, para dar un compuesto de fórmula **4**,

que puede ser sometido a una secuencia de transformaciones similar a la descrita más arriba en el esquema 1 para obtener un compuesto de la fórmula **IA**.

El **esquema 2A** provee un proceso general para la síntesis de un compuesto de fórmula **(IA)** donde L_1 y L_2 juntos son $-\text{CO}-\text{NH}-$, R''' es hidrógeno o Halógeno y todas las otras variables R , R^1 , R^2 , T , U , V , W , A y Cy son las descritas más arriba en relación a la fórmula **(IA)**.



El compuesto de fórmula **2a** puede reaccionar con un compuesto de fórmula **2c** donde L_g es un grupo saliente (tal como un halógeno) en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de metal alcalino, por ej., Cs_2CO_3 , para dar un compuesto de fórmula **4a**, que puede hidrolizarse para dar un compuesto de la fórmula **5c**. El compuesto de la fórmula **5c** puede acoplarse con Cy-A-NH_2 utilizando uno o más reactivos de acoplamiento de amidas, tales como el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP) o clorhidrato de N -(3-dimetilaminopropil)- N' -etilcarbodiimida (EDC).

Pueden utilizarse metodologías similares con ciertas modificaciones como las conocidas por las personas con experiencia en el arte para sintetizar compuestos de fórmula **I**, **IA**, **IA-I** y/o **IA-III** donde las variables deben comprenderse como representativas de los grupos descritos más arriba en relación a las fórmulas **I**, **IA**, **IA-I** y/o **IA-III** utilizando intermediarios y reactivos adecuados.

Parte Experimental

Las siguientes abreviaturas se utilizan durante toda esta revelación: EDC.HCl [clorhidrato de N -(3-dimetilaminopropil)- N' -etilcarbodiimida], HOBT [Hidroxibenzotriazol], TEA (triethylamina), DMF (dimetilformamida), AcOEt (acetato de etilo), DCM (diclorometano), DMSO (dimetilsulfóxido), THF (tetrahydrofurano). A menos que se indique lo contrario, el procesamiento implica la distribución de una

mezcla de reacción entre las fases acuosa y orgánica indicadas entre paréntesis, separación y secado sobre Na_2SO_4 de la capa orgánica y evaporación del solvente para obtener un residuo. A menos que se especifique en otro sentido, la purificación implica la cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo (en ebullición a 60-80 °C) y acetato de etilo o diclorometano y metanol de polaridad adecuada, como fases móviles. RT (o rt) implica temperatura ambiente (~25-28 °C).

Intermediario 1: 1,3-diciclopropilpropano-1,3-diona: Se agregó etóxido de sodio (8 g, 117,64 mmol) a una solución de ciclopropilmetilcetona (5 g, 59,4 mmol) y ciclopropanocarboxilato de metilo (12 ml, 118,9 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante toda la noche y luego se enfrió hasta 0 °C. Luego de desactivar la reacción con HCl 6N, el procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) dio el compuesto del título en forma de un líquido marrón que se utilizó sin purificar. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 16,05 (bs, 0,6H), 5,72 (s, 0,6H), 3,78 (s, 0,8H), 2,08-2,0 (m, 0,8H), 1,62-1,53 (m, 1,2H), 1,12-1,05 (m, 4H), 0,97-0,83 (m, 4H). MS (m/z): 153,2 [$M+H$] $^+$.

Intermediario 2: 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona: Se siguió un procedimiento similar al descrito para el intermediario 1. A partir de ciclopropilmetil cetona (10 g, 119 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (29 ml, 237 mmol), DMSO (60 ml) y etóxido de sodio (16,1 g, 237 mmol), se obtuvo el compuesto del título (15 g) en forma de un líquido marrón que se utilizó en la etapa siguiente sin purificar. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 5,65 (s, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H).

Intermediario 3: 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butano-1,3-diona: Se siguió un procedimiento similar al descrito para el intermediario 1. A partir de 1-(furan-2-il)etanona (5 g, 45,4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (12,9 g, 90,8 mmol), DMSO (30 ml) y etóxido de sodio (6,2 g, 90,8 mmol), se obtuvo cuantitativamente el compuesto del título en forma de un líquido marrón que se utilizó sin purificar. ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9,10 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, J 1, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,70 (s, 1H).

Intermediario 4: 3,5-diciclopropil-1H-pirazol: Se colocaron a reflujo toda la noche el intermediario 1 (5,3 g, 35 mmol) e hidrato de hidrazina (1,8 ml, 38,3 mmol) en etanol (20 ml). El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) luego del enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente dio el compuesto del título en forma de un sólido marrón. P.F.: 161-164 °C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 15,2 (bs, 1H),

5,65 (s, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H), 0,98-0,94 (m, 4H). MS (m/z): 149,04 $[M+H]^+$.

Intermediario 5: 5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Se disolvieron el intermediario **2** (0,120 g, 0,66 mmol) e hidrato de hidrazina (0,04 ml, 0,72 mmol) en etanol (6 ml) y se calentaron a reflujo toda la noche. El procesamiento ($H_2O/AcOEt$) luego del enfriamiento de la mezcla hasta RT dio el compuesto del título en la forma de un sólido marrón (0,114 g).

Intermediario 6: 5-(furan-2-il)-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Se siguió un procedimiento similar al descrito para el intermediario **4**. A partir del intermediario **3** (4 g, 19,4 mmol) y de fenilhidrazina (2,31 g, 21,3 mmol), se obtuvo el compuesto del título en la forma de un sólido blanco. ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 7,52-7,48 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 5,96 (d, J 7,4, 1H).

Intermediario 7: ácido 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico: El intermediario **6** (2,84 g, 10,2 mmol) se disolvió en acetona (120 ml) y se le agregó una solución de $KMnO_4$ (11,2 gm, 71,45 mmol en 135 ml de agua). Esta mezcla se calentó a 60 $^{\circ}C$ durante 3h y luego se enfrió hasta rt. Luego, se agregó alcohol isopropílico a la mezcla de reacción y se agitó a rt toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y el filtrado se evaporó con alto vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1N y se lavó con éter de petróleo. La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 2N para obtener el sólido. El sólido se filtró y secó con alto vacío para obtener el compuesto del título (2,3 g) en la forma de un sólido blanco. ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 7,57-7,42 (m, 5H), 7,30 (s, 1H).

Intermediario 8: 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo: El intermediario **7** (1,55 g, 6,0 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml), se enfrió hasta 0 $^{\circ}C$ y se agregó cloruro de tionilo (1,3 ml, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 $^{\circ}C$ toda la noche. Mediante el procesamiento ($AcOEt : H_2O$), seguido por evaporación con alto vacío, se obtuvo el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 7,51-7,47 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

Intermediario 9: 3,5-diciclopropil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol: Se calentó una solución del intermediario **4** (2,0 g, 13,5 mmol) y Cs_2CO_3 (5,51 g, 40,5 mmol) en DMSO (15 ml) a 160 $^{\circ}C$ bajo nitrógeno durante 0,5 h. A la mezcla se le agregó 4-cloro-1-nitrobenceno (6,38 g, 40,5 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. El procesamiento ($H_2O/AcOEt$) y la purificación rindieron el compuesto del título (0,8 g). ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 8,32 (d, J 9,0, 2H),

7,92 (d, J 9,0, 2H), 5,76 (s, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 4H).

Intermediario 10: 3,5-diciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol:

Una solución del intermediario **4** (2,0 g, 13,5 mmol) y K_2CO_3 (5,5 g, 40,6 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 120 °C bajo nitrógeno durante 0,5 h. A esta mezcla, se le agregó 3,4-difluoro-1-nitrobenceno (2,15 g, 13,5 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El procesamiento ($H_2O/AcOEt$) y la purificación rindieron el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (3,16 g). ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 8,19-8,12 (m, 2H), 7,78 (t, J 7,9, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,08-0,92 (m, 4H), 0,82-0,74 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 2H).

Intermediario 11: 2-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina:

Se calentó una solución del intermediario **4** (8,0 g, 54,05 mmol) y K_2CO_3 (27,96 g, 202,6 mmol) en DMSO (60 ml) a 110 °C, bajo atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A esta mezcla, se le agregó 2-cloro-5-nitro piridina (12,8 g, 80,75 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El procesamiento ($H_2O/AcOEt$) y la purificación rindieron el compuesto del título (3,03 g). ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 9,24 (d, J 2,6, 1H), 8,51 (dd, J 2,6, 9,9, 1H), 8,10 (d, J 9,2, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,06-0,93 (m, 4H), 0,82-0,64 (m, 4H).

Intermediario 12: 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo:

Se calentó una solución del intermediario **4** (2,0 g, 13,5 mmol) y K_2CO_3 (5,6 g, 40,5 mmol) en DMSO (15 ml) a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A esta mezcla, se le agregó 6-cloronicotinato de etilo (3,8 g, 20,3 mmol) y se agitó a 160 °C durante 4 h. El procesamiento ($H_2O/AcOEt$) y la purificación rindieron el compuesto del título (0,26 g). ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 8,95-8,90 (m, 1H), 8,38 (dd, J 2,2, 8,7, 1H), 7,91 (d, J 8,7, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,35 (q, J 4,12, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,33 (t, J 7,1, 3H), 0,99-0,85 (m, 4H), 0,62-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 298,3 ($[M+H]^+$).

Intermediario 13: 5-ciclopropil-1-(4-nitrofenil)- 3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Se utilizó un procedimiento similar al seguido para el intermediario **9**. A partir del intermediario **5** (1,0 g, 5,67 mmol), Cs_2CO_3 (5,5 g, 16,9 mmol), DMSO (4 ml) y 4-cloro-1-nitrobenceno (1,93 g, 14,1 mmol) se obtuvo el compuesto del título (0,7 g). ^1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 400 MHz): 8,38 (d, J 7,08, 2H), 7,92 (d, J 7,08, 2H), 6,32 (s, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H), MS (m/s): 298,15 ($[M+H]^+$).

Intermediario 14: 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Se calentó una solución del intermediario **5** (6,3 g, 35 mmol) y K_2CO_3

(14,6 g, 105 mmol) en DMSO (20 ml) a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A esta mezcla, se le agregó 1,2-difluoronitrobenceno (5,68 g, 35 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación rindieron el compuesto del título (7,52 g). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,49 (dd, *J* 2,4, 9,9, 1H), 8,47-8,27 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,84-0,74 (m, 2H).

Intermediario 15: 5-ciclopropil-1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol: Se disolvieron el intermediario **5** (1g, 5,7 mmol) y 3,4,5-trifluoronitrobenceno (1g, 5,7 mmol) en THF y se agregó hidruro de sodio (274 mg, 11,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2h y la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se desactivó la reacción con agua. El procesamiento (H₂O/AcOEt) dio el producto deseado en la forma de un líquido gomoso amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,05-8,01 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,80-0,71 (m, 2H).

Intermediario 16: 2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitropiridina: Se calentó una solución del intermediario **5** (1,0 g, 5,67 mmol) y K₂CO₃ (2,35 g, 17,03 mmol) en DMSO (10 ml) a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A la mezcla se agregó 2-cloro-5-nitro piridina (1,35 g, 8,5 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el compuesto del título (0,30 g). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,33 (d, *J* 2,5, 1H), 8,62 (dd, *J* 2,8, 9,0, 1H), 8,19 (d, *J* 9,0, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

Intermediario 17: 2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitropirimidina: Se disolvieron el intermediario **5** (500 mg, 2,84 mmol) y 2-cloro-4-nitropirimidina (452 mg, 2,84 mmol) en THF y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se le agregó lentamente hidruro de sodio (136 mg, 5,7 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo. Luego de una hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y la reacción se desactivó con agua. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado (455 mg) en la forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,58 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H).

Intermediario 18: 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo: El intermediario **8** (2 g, 7,4 mmol) se disolvió en ácido acético (15 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregó gota a gota una mezcla nitrante (6 ml HNO₃ y 6 ml H₂SO₄). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C toda la noche. El procesamiento (AcOEt : H₂O) y la purificación en gel de sílice (malla de

gel de sílice de 60-120) utilizando EA y éter de petróleo (3:97) como eluyente dieron el compuesto del título (850 mg) en la forma de un sólido blanco. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,37 (d, J 9, 2H), 7,68 (d, J 9, 2H), 7,31 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Intermediario 19: [1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metanol: El intermediario **18** (0,662 g, 2,1 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (5 ml) y se le agregó borohidruro de sodio (79 mg, 2,1 mmol). El color de la mezcla de reacción cambió a rosa y luego se le agregaron dos gotas de agua. Se agitó la mezcla de reacción a rt durante 1h y en esta etapa el color cambió de rosa a amarillo pálido. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante la noche. El procesamiento ($\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$) y la evaporación con vacío de la capa orgánica dieron el compuesto del título (558 mg) en la forma de un sólido blanco. ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,42 (d, J 8,9, 2H), 8,01 (d, J 8,9, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,77 (t, J 5,4, 1H), 4,63 (d, J 5,4, 2H).

Intermediario 20: 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbaldehído: Se disolvió cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,8 mmol) en DCM, se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se agregó DMSO (0,5 ml 7,6 mmol) y se agitó durante 30 min. A este se le agregó el intermediario **19** (550 mg, 1,9 mmol), se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 min y se agregó trietilamina (1,06 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se entibió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y luego se calentó lentamente hasta rt. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) dio el compuesto del título (375 mg). 9,85 (s, 1H), 8,41 (d, J 8,6, 2H), 7,99 (d, J 8,5, 2H), 7,84 (s, 1H).

Intermediario 21: 5-(fluorometil)-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermediario **19** (0,5 g, 1,75 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. A esto se le agregó gota a gota trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,46 ml, 3,5 mmol) y se dejó la mezcla de reacción en agitación a rt durante 30 min. Luego de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se eliminó el DCM en un rotavapor para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EA y éter de petróleo (7: 97) como eluyente para dar el compuesto del título (0,41 g) en la forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,42 (d, J 9, 2H), 7,86 (d, J 9, 2H), 6,94 (d, J 3,4, 1H), 5,42 (d, J 48,4, 2H).

Intermediario 22: 5-(difluorometil)-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermediario **20** (500 mg, 1,75 mmol) se disolvió en DCM, se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,46 ml, 3,5 mmol). Esta

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se separó la capa en DCM y se secó en Na_2SO_4 anhidro, el DCM se eliminó en un rotavapor para obtener el producto bruto. La purificación (malla de gel de sílice de 60-120) [EA:Éter de petróleo (60:40)] dio el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,42 (d, J 9,1, 2H), 7,79 (d, J 9,1, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,73 (t, J 5,3, 1H).

Intermediario 23: 4-cloro-3,5-diciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol: El intermediario **10** (1,15 g, 3,40 mmol) se disolvió en DMF y a esto se agregó *N*-clorosuccinimida (0,64 g, 4,8 mmol) a 0 °C. Se dejó la reacción en agitación a rt durante 2h. Luego de completada la reacción, el procesamiento (EtOAc) y la purificación dieron el compuesto del título (0,575 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,18-8,09 (m, 2H), 7,64 (t, J 8,3, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 4H), 0,68-0,60 (m, 4H).

Intermediario 24: 4-cloro-5-ciclopropil-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermediario **13** (1g, 3,36 mmol) se disolvió en DMF y a esto se le agregó *N*-clorosuccinimida (0,54 g, 4,0 mmol) a 0 °C. Se dejó la reacción en agitación a rt durante 2h. Luego de completada la reacción, el procesamiento (EtOAc) dio el compuesto del título (0,802 mg). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,39 (d, J 9, 2H), 7,82 (d, J 9, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

Intermediario 25: 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermediario **14** (1,05 g, 3,40 mmol) se disolvió en DMF y a esto se le agregó *N*-clorosuccinimida (0,545 g, 4,08 mmol) a 0 °C. Se dejó la reacción en agitación a rt durante 2h. Luego de completada la reacción, el procesamiento (EtOAc) y la purificación dieron el compuesto del título (1 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,23-8,16 (m, 2H), 7,72 (t, J 7,5, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 0,99-0,82 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H).

Intermediario 26: 2-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitropiridina: El intermediario **16** (1,5 g, 5,0 mmol) se disolvió en DMF y a esto se le agregó *N*-clorosuccinimida (0,8 g, 6 mmol) a 0 °C. Se dejó la reacción en agitación a rt durante 2h. Luego de completada la reacción, el procesamiento (EtOAc) y la purificación dieron el compuesto del título (0,802 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9,34 (d, J 2,5, 1H), 8,65 (dd, J 2,5, 9, 1H), 8,09 (d, J 9, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 2H).

Intermediario 27: 4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)anilina: Se agregó hierro en polvo (0,88g, 15,8 mmol) y cloruro de amonio (17 mg, 0,3 mmol) a una

solución del intermediario **9** (0,85g, 3,15 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante media hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) luego de la concentración de las capas combinadas dio el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (0,68 g). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,11 (d, *J* 8,6, 2H), 6,61 (d, *J* 8,6, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 0,86-0,77 (m, 4H), 0,61-0,56 (m, 4H). MS (m/z): 240,3 [*M*+H]⁺.

Intermediario 28: 4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina: Se agregó hierro en polvo (1,86 g, 34,8 mmol) y cloruro de amonio (30 mg, 0,7 mmol) a una solución del intermediario **10** (2 g, 7,0 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (1,34 g).

Intermediario 29: 4-(4-cloro-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina: Se agregó hierro en polvo (0,48 g, 8,9 mmol) y cloruro de amonio (9 mg, 0,17 mmol) a una solución del intermediario **23** (0,57 g, 1,8 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 7,5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt), luego de la concentración de las capas combinadas, dio el intermediario **29** en la forma de un sólido amarillo (0,46 g). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,02 (t, *J* 8,6, 1H), 6,45-6,38 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 1,85-1,76 (m 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 4H), 0,69-0,60 (m, 2H). MS (m/z): 291,98 [*M*+H]⁺.

Intermediario 30: 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina: Se agregó hierro en polvo (0,79g, 14,17 mmol) y cloruro de amonio (15 mg, 0,28 mmol) a una solución del intermediario **11** (0,77g, 2,86 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt), luego de la concentración de las capas combinadas, dio el intermediario **30** en la forma de un sólido amarillo (0,570 g). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,75 (d, *J* 2,5, 1H), 7,27 (d, *J* 8,6, 1H), 7,06 (dd, *J* 2,7, 8,6, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 0,90-0,72 (m, 4H), 0,69-0,50 (m, 4H).

Intermediario 31: 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina: Se empleó un procedimiento similar al del intermediario **27**. A partir del intermediario **13** (0,69g, 2,32 mmol), EtOH-H₂O (2:1, 12 ml), Fe (0,64 g, 15,8

mmol) y NH_4Cl (0,012 mg, 0,22 mmol), se obtuvo el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (0,49 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7,19 (d, J 8,64, 2H), 6,65 (d, J 8,64, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,77-0,73 (m, 2H). MS (m/z): 268,1 $[M+H]^+$.

Intermediario 32: 4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina: Se agregó hierro en polvo (0,67g, 12,05 mmol) y cloruro de amonio (25 mg, 4,8 mmol) a una solución del intermediario **24** (0,800 g, 2,41 mmol) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la concentración de las capas combinadas dieron el intermediario **32** en la forma de un sólido amarillo (0,720 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7,19 (d, J 8,6, 2H), 6,63 (d, J 8,6, 2H), 5,51 (s, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

Intermediario 33: 4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluoroanilina: Se agregó hierro en polvo (4,75 g, 85,1 mmol) y cloruro de amonio (90 mg, 1,7 mmol) a una solución del intermediario **14** (5 g, 17,00 mmol) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 45 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$), luego de la concentración de las capas combinadas, dio el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (4,3 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7,16 (t, J 8,5, 1H), 6,50-6,45 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H), 0,91-0,82 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H).

Intermediario 34: 4-(4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina: Se agregó hierro en polvo (0,8 g, 56 mmol) y cloruro de amonio (300 mg, 5,8 mmol) a una solución del intermediario **26** (1,0 g, 2,88 mmol) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la concentración de las capas combinadas dieron el intermediario **34** en la forma de un sólido amarillo pálido (0,87 g). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7,19 (t, J 8,6, 1H), 6,50-6,45 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,76-0,67 (m, 2H).

Intermediario 35: 4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3,5-difluoroanilina: Se agregó hierro en polvo (1,14 g, 20,5 mmol) y cloruro de amonio (21 mg 0,41 mmol) a una solución del intermediario **15** (1,36 g, 4,1 mmol) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento

(H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el compuesto del título (680 mg) en la forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6,54 (s, 1H), 6,37 (d, *J* 10,6, 2H), 6,24 (s, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H). MS (*m/z*): 304,06 ([*M*+H]⁺).

Intermediario 36: 6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il] piridin-3-amina: Se agregó hierro en polvo (0,279g, 5,00 mmol) y cloruro de amonio (5 mg, 0,09 mmol) a una solución del intermediario **16** (0,77g, 2,86 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 9 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) luego de la concentración de las capas combinadas dio el intermediario **36** en forma de un sólido amarillo (0,239 g). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,84 (d, *J* 2,6, 1H), 7,33 (d, *J* 8,6, 1H), 7,12 (dd, *J* 2,6, 8,6, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,45-2,36 (m, 1H), 0,90-0,81 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H). MS (*m/z*): 269,2 [*M*+H]⁺.

Intermediario 37: 6-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il] piridin-3-amina: Se agregó hierro en polvo (1,56 g, 28,0 mmol) y cloruro de amonio (600 mg, 11,2 mmol) a una solución del intermediario **26** (1,7 g, 5,60 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el intermediario **37** en la forma de un sólido amarillo (1,1 g). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,39 (d, *J* 8,2, 1H), 7,20 (d, *J* 8, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H).

Intermediario 38: 2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il] pirimidin-5-amina: Se agregó hierro en polvo (466 mg, 1,67 mmol) y cloruro de amonio (8 mg, 0,17 mmol) a una solución del intermediario **17** (0,41 g, 1,41 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 7,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el intermediario **38** (0,35 g) en la forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,20 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,80-0,68 (m, 2H). MS (*m/z*): 267,73 ([*M*-H]⁻).

Intermediario 39: 4-[5-(fluorometil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il] anilina: Se agregó hierro en polvo (434 mg, 7,78 mmol) y cloruro de amonio (8 mg, 0,15 mmol) a una solución del intermediario **21** (450 mg, 1,56 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La

mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el compuesto del título (335 mg) en la forma de un sólido amarillo (460 mg). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,16 (d, *J* 8,6, 2H), 7,12 (d, *J* 2,8, 1H), 6,65 (d, *J* 8,6, 2H), 5,5 (s, 2H), 5,4 (d, *J* 48,3, 2H).

Intermediario 40: 4-[5-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina: Se agregó hierro en polvo (0,39 g, 7,78 mmol) y cloruro de amonio (90 mg, 1,7 mmol) a una solución del intermediario **22** (0,41 g, 1,41 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 7,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el intermediario **40** (0,35 g) en la forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, *J* 8,7, 2H), 7,10 (t, *J* 5,3, 1H), 6,64 (d, *J* 8,7, 2H), 5,60 (s, 2H).

Intermediario 41: 2-cloro-N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida: Se agregó cloruro de cloroacetilo (0,2 ml, 2,39 mmol) a una solución del intermediario **27** (600 mg, 2,24 mmol) en diclorometano (DCM) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. El procesamiento (H₂O/DCM) dio el intermediario **41** que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

Intermediario 42: 2-cloro-N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil} acetamida: Se agregó cloruro de cloroacetilo (0,05 ml, 0,62 mmol) a una solución del intermediario **31** (150 mg, 0,561 mmol) en diclorometano (DCM) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. El procesamiento (H₂O/DCM) dio el compuesto del título que se utilizó en el siguiente paso sin otra purificación.

Intermediario 43: 2-cloro-N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}acetamida: Se agregó cloruro de cloroacetilo (0,16 ml, 2,00 mmol) a una solución del intermediario **36** (500 mg, 1,86 mmol) en diclorometano (DCM) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. El procesamiento (H₂O/DCM) dio el intermediario **43** que se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación.

Intermediario 44: 5-ciclopropil-1-(4-iodofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Al intermediario **31** (2g, 7,49 mmol) en 5 ml de agua se agregó HCl concentrado (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le agregó lentamente solución de nitrito de sodio (1g, 15 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. A esta mezcla se le agregó una solución de yoduro de potasio (2,5 g, 15 mmol), a la misma temperatura y se agitó la mezcla de reacción a rt. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y

la purificación dieron el producto deseado en la forma de un líquido amarillo. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,92 (d, J 8,6, 2H), 7,47 (d, J 8,6, 2H), 6,65 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 2H).

Intermediario 45: 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-iodofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Al intermediario **33** (1,9g, 7,20 mmol) en 5 ml de agua se le agregó HCl concentrado (5 ml) y se enfrió a 0°C . A esto se le agregó lentamente solución de nitrito de sodio (1g, 15 mmol) y se agitó durante 15 min a 0°C . A esta mezcla se le agregó solución de yoduro de potasio (2,5 g, 15 mmol) a la misma temperatura y se agitó la mezcla de reacción a rt. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación dieron el producto deseado en la forma de líquido amarillo. ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,01 (dd, J 1,7, 9,5, 1H), 7,79 (dd, J 1,7, 8,4, 1H), 7,45 (t, J 8,1, 1H), 6,63 (s, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 0,92 -0,84 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H).

Intermediario 46: ácido 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)nicotínico: A una solución del intermediario **12** (300 mg, 1 mmol) en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) se le agregó hidróxido de potasio (83 mg, 1,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. Luego de completada la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2N y se procesó ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) para dar el compuesto del título (240 mg). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 13,3 (bs, 1H), 8,90 (d, J 2,0, 1H), 8,35 (dd, J 2,2, 8,6, 1H), 7,89 (d, J 8,6, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,00-0,82 (m, 4H), 0,75-0,62 (m, 4H).

Intermediario 47: ácido 4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoico: Magnesio (32 mg, 1,32 mmol) y una pizca de iodo se suspendieron en éter en atmósfera inerte. A esto se le agregó una pequeña cantidad de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo para iniciar la formación de Grignard. En esta etapa se agregó el intermediario **44** (500 mg, 1,32 mmol) y la reacción se continuó en condiciones de reflujo. Luego de que el material de inicio se consumió por completo, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se agregaron trozos de hielo seco seguidos de HCl concentrado. El sólido que se formó se filtró y se secó con alto vacío para obtener el compuesto del título (100 mg) en la forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 13,2 (bs, 1H), 8,11 (d, J 8,6, 2H), 7,82 (d, J 8,6, 2H), 6,7 (s, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H).

Intermediario 48: ácido 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorobenzoico: Magnesio (143 mg, 6 mmol) y una pizca de iodo se

suspendieron en éter bajo atmósfera inerte. A esto se le agregó una pequeña cantidad de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo para iniciar la formación de Grignard. En esta etapa, se agregó el intermediario **45** (790 mg, 2 mmol) y la reacción se continuó en condiciones de reflujo. Luego de que el material de inicio se consumió por completo, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se agregaron trozos de hielo seco seguidos de HCl 2N. El sólido que se formó se filtró y se secó con alto vacío para obtener el compuesto del título (160 mg) en la forma de un sólido color blancuzco. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13,6 (bs, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H).

Intermediario 49: 6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] nicotinato de etilo:

Se calentó una solución del intermediario **5** (0,84 g, 4,7 mmol) y K_2CO_3 (1,9 g, 14,1 mmol) en DMSO (10 ml) a 80 $^\circ\text{C}$ bajo nitrógeno durante 0,5 h. A la mezcla, se le agregó etil-6-cloronicotinato (3,8 g, 20,3 mmol) y se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación dieron el compuesto del título (0,26 g). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 9,11 (d, J 1, 1H), 8,44 (d, J 2,2, 8,6, 1H), 8,00 (d, J 8,6, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,45 (q, J 7,1, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 1,43 (t, J 7,1, 3H), 1,11-1,01 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

Intermediario 50: ácido 6-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) nicotínico: A una solución del intermediario **49** (600 mg, 1,8 mmol) en $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1), se le agregó hidróxido de sodio (221 mg, 5,4 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Luego de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2N y se procesó ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) para dar el compuesto puro (452 mg). ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,18 (d, J 2,0, 1H), 8,50 (dd, J 2,2, 8,6, 1H), 8,07 (d, J 8,6, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H).

Intermediario 51: 2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanoato de etilo: Se agitaron acetoacetato de etilo (15 g, 115 mmol) y N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (13,7 g, 115 mmol) a rt toda la noche. Luego de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se destiló en un rotavapor para obtener el compuesto crudo. El compuesto El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre malla de gel de sílice de 60-120 utilizando EtOAc y éter de petróleo (10:90) como eluyente para obtener el compuesto del título (20 g).

Intermediario 52: 4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo: Se disolvieron el intermediario **51** (9,7 g, 52,4 mmol) y Acetato de formamidina (5,4 g, 52,4 mmol)

en EtOH y se agregó NaOEt (3,6 g, 52,4 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Luego, se eliminó el etanol en un rotavapor y se procesó (AcOEt/H₂O) para obtener el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 60-120 y AcOEt y éter de petróleo (25:75) como eluyente para obtener el compuesto del título (2,7 g).

Intermediario 53: ácido 4-metilpirimidin-5-carboxílico: El intermediario **52** (2,6 g, 15,64 mmol) se disolvió en solución de hidróxido de sodio (1,88 g, 47 mmol en 4 ml de agua) y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se acidificó con HCl para obtener el sólido. El sólido que se obtuvo se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (1,5 g) en la forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,5 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

Intermediario 54: 2,4-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo: Se disolvieron el intermediario **51** (17,6 g, 95 mmol) y clorhidrato de acetamidina (17,6 g, 95 mmol) en EtOH y se le agregó NaOEt (6,5 g, 95 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Luego, se eliminó el etanol en un rotavapor seguido del procesamiento (AcOEt/H₂O) para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 60-120 y AcOEt y éter de petróleo (25:75) como eluyente para obtener el compuesto del título (7,3 g).

Intermediario 55: ácido 2,4-dimetilpirimidin-5-carboxílico: El intermediario **54** (7,3 g, 40,5 mmol) se disolvió en solución de hidróxido de sodio (4,86 g, 121,6 mmol en 10 ml de agua) y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se acidificó con HCl para obtener el sólido. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener cuantitativamente el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,5 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Intermediario 56: 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo: Se disolvió ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico en DCM, se enfrió hasta 0 °C, se agregó cloruro de oxalilo (7,6 ml, 88 mmol) y DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el DCM se eliminó en un rotavapor. El residuo se disolvió en MeOH a 0 °C y se agitó durante 30 min a rt. El MeOH se eliminó en un rotavapor y el compuesto bruto se procesó (AcOEt/H₂O) para obtener el compuesto del título (4,1 g) en la forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 4,35 (q, *J* 7,2, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,37 (t, *J* 7,2, 3H).

Intermediario 57: (4-metiltiazol-5-il) metanol: El intermediario **56** (262 mg, 1,6 mmol) se disolvió en MeOH y se agregó borohidruro de sodio (126 mg, 3,2 mmol), se agitó la mezcla de reacción a rt toda la noche. El MeOH se eliminó en un rotavapor y el residuo se procesó (AcOEt/H₂O) para obtener el compuesto del título (183 mg) en la forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Intermediario 58: 4-metiltiazol-5-carbaldehído: Se disolvió cloruro de oxalilo (0,8 ml, 9,8 mmol) en DCM, se enfrió hasta -78 °C y se agregó DMSO (1,39 ml 19,6 mmol) y se agitó durante 30 min. A esto se le agregó el intermediario **57** (630 mg, 4,9 mmol), se agitó a -78 °C durante 20 min y se agregó trietilamina (2,7 ml, 7,6 mmol). Se entibió la mezcla de reacción hasta 0 °C y luego lentamente se calentó hasta rt. El procesamiento (H₂O/AcOEt) dio el compuesto del título (408 mg) en la forma de un sólido amarillo. 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

Intermediario 59: 4-metiltiazol-5-amina: Se disolvió ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (1g, 7 mmol) en acetona (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se le agregó trietilamina (0,84 g, 8,3 mmol) y luego de 5 min se agregó lentamente etilcloroformato (0,9 g, 8,3 mmol). Esta mezcla se agitó a rt durante 1 h y luego se agregó solución de azida de sodio (0,9 g, 13,8 mmol en 5 ml de H₂O) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora a rt, se eliminó la acetona y el residuo se extrajo con éter. El éter se eliminó en un rotavapor para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se disolvió en 1,4-dioxano, se agregó H₂SO₄ concentrado y se calentó a reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, el pH se ajustó a 9 con NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc para obtener el compuesto del título (0,24 g) en la forma de un sólido marrón. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,98 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

Intermediario 60: 1-fenilciclobutanocarbonitrilo: Se disolvió hidruro de sodio (1,54 g, 64,1 mmol) en DMF (15 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se disolvieron fenilacetoniitrilo (3 g, 25,6 mmol) y 1,3-dibromopropano (5,2 g, 25,6 mmol) en DMF (15 ml) y se agregó a la mezcla anterior gota a gota a 0 °C. Esta mezcla se calentó hasta rt y se siguió agitando durante 2h. El procesamiento (H₂O/Tolueno) dio el compuesto del título (2,61 g) en la forma del compuesto bruto, el cual se utilizó en el siguiente paso sin otra purificación.

Intermediario 61: ácido 1-fenilciclobutanocarboxílico: El intermediario **60** (2,6 g, 16,54 mmol) se disolvió en etilenglicol y se agregó hidróxido de potasio (5,6 g, 99,2 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 160 °C durante 2h. Luego de dos horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se agregó tolueno y agua. La

capa acuosa se separó y se acidificó con HCl, pH se ajustó a 4. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se eliminó en un rotavapor para obtener el compuesto del título (930 mg) en la forma de un sólido blanco.

Intermediario 62: (Z)-1-ciclopropil-4,4-difluoro-3-hidroxibut-2-en-1-ona:

Se tomó hexametildisilazano (1 g, 6,2 mmol) y éter dietílico en RBF y se enfrió hasta -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó n-BuLi (7,7 ml) y se agitó durante 15 min. Se agregó ciclopropilmetilcetona (0,66 ml, 6,8 mmol) y se agitó a -78°C durante 45 min. En esta etapa, se agregó 2,2-difluoroacetato de metilo (1,62 ml, 18,58 mmol) y se llevó la mezcla de reacción hasta rt mientras se mantuvo en agitación toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua, la capa de éter se separó y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico y el éter se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El éter dietílico se eliminó en un rotavapor para obtener el compuesto del título (390 mg) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 6,08 (s, 1H), 5,95 (t, J 54,2, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H).

Intermediario 63: 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol: El intermediario **62** (390 mg, 2,4 mmol) se disolvió en etanol (2 ml), se agregó hidrato de hidrazina (0,13 ml, 2,65 mmol) y HCl (0,18 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Luego de 3 h, se eliminó el etanol en un rotavapor y se procesó ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) para dar el compuesto del título (290 mg) el cual se utilizó en el siguiente paso sin otra purificación. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 6,84 (t, J 54,8, 1H), 6,15 (s, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H).

Intermediario 64: Mezcla de 3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol y 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol: Se mezcló el intermediario **63** (100 mg, 0,63 mmol), Cs_2CO_3 (622 mg, 1,9 mmol), acetona (5 ml) y se calentó hasta reflujo. Luego de 30 min, se agregó 1,2-difluoro-4-benceno (253 mg, 1,59 mmol) y se continuó con la reacción durante 1 h. El procesamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) seguido de la purificación en gel de sílice de malla 60-120 y EtOAc y éter de petróleo (3:97) como eluyente dio el compuesto del título (65 mg). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,23-8,10 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 6,71 (t, J 54,8, 0,37H), 6,66 (t, J 54,8, 0,63H), 6,43 (s, 0,37 H), 6,25 (s, 0,63H), 2,05-1,95 (m, 0,37H), 1,70-1,61 (m, 0,63H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 0,74H), 0,77-0,71 (m, 1,26H).

Intermediario 65: Mezcla de 4-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina y 4-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina: Se agregó hierro en polvo (120 mg, 2,31 mmol) y cloruro de amonio (2 mg, 0,046 mmol) a una solución del intermediario **64** (130 mg, 0,46 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 1,65 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante media hora. La mezcla se filtró a través de celite y la celite se lavó con etanol. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas dieron el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo (90 mg). ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,12 (t, *J* 8,5, 0,63 H), 7,08-7,03 (m, 0,37H), 6,90 (t, *J* 54,8, 0,63H), 6,84 (t, *J* 54,8, 0,37H), 6,50-6,38 (m, 2,37H), 6,25 (s, 0,63H), 5,81 (s, 2H), 1,95-1,86 (m, 0,37H) 1,57-1,48 (m, 0,63H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,71-0,64 (m, 2H).

Procedimiento General para la Formación de Amidas:

Procedimiento -1: Una solución de una anilina adecuada (1eq.), el ácido necesario (1.1 eq.), EDC.HCl (1.2 eq.), HOBt (0.5eq.) y TEA (3 eq.) en DMF fue agitada a RT durante la noche. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

Procedimiento -2: Un ácido (1 eq.) fue disuelto en DCM y enfriado hasta 0 °C y se le agregó cloruro de oxalilo (3 eq.) y tres gotas de DMF. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y el DCM fue eliminado en un rotavapor para obtener el cloruro de ácido. La amina fue disuelta en DCM bajo atmósfera de N₂ y se le agregó Piridina (1,3 eq). A esta mezcla, se le agregó el cloruro de ácido en DCM y se agitó a temperatura ambiente hasta que la amina fue totalmente consumida. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando estos procedimientos:

Ejemplo 1

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (60 mg) fue preparado a partir del ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (86 mg, 0,60 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 117-120 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,86 (s, 1H), 7,79 (d, *J* 8,8, 2H), 7,59 (d, *J* 8,8, 2H), 5,81 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,84-1,77 (m, 2H), 0,92-0,90 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 4H). MS (*m/z*): 363,96 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 2

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (102 mg) fue preparado a partir del ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (78 mg, 0,54 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido blancuzco. P.F. 110-114 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,37 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,78 (d, *J* 8,7, 2H), 7,55 (d, *J* 8,7, 2H), 5,79 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,89-1,71 (m, 2H), 0,94-0,80 (m, 4H), 0,69-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 363,11 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 3

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (87 mg) fue preparado a partir del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (94 mg, 0,59 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido blancuzco. P.F. 98-114 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,22 (s, 1H), 7,76 (d, *J* 8,4, 2H), 7,52 (d, *J* 8,4, 2H), 5,79 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 0,95-0,82 (m, 4H), 0,69-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 379,20 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 4

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (55 mg) fue preparado a partir del cloruro de 5-metilisoxazol-4-carbonilo (79 mg) y del intermediario **27** como un sólido blanco. P.F. 153-158 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,17 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,79 (d, *J* 7,6, 2H), 7,56 (d, *J* 7,6, 2H), 5,80 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,84-1,78 (m, 2H), 0,91-0,70 (m, 4H), 0,69-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 347,08 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 5

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (147 mg) fue preparado a partir del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (155 mg, 1 mmol) y del intermediario **27** (150 mg, 0,62 mmol) como un sólido amarillo. P.F.: 115-119 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,18 (s, 1H), 7,76 (d, *J* 8,7, 2H), 7,55 (d, *J* 8,7, 2H), 5,79 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 0,94-0,80 (m, 4H), 0,70-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 363,27 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 6

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (90 mg) fue preparado a partir de cloruro de benzoilo (64 mg, 0,45 mmols) y del intermediario **27** (100 mg, 0,41 mmols) como un sólido amarillo pálido. P.F. 133-138,5 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,39 (s, 1H), 7,96 (d, *J* 7.1, 2H), 7,91 (d, *J* 9,0, 2H), 7,61-7,51 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 4H), 0,68-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 341,9 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 7

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (130 mg) fue preparado a partir de intermediario **27** (200 mg, 0,84 mmol) y [ácido *o*-toluico (182 mg, 1,34 mmol) como un sólido amarillo. P.F.: 127,5-129,8 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,44 (s, 1H), 7,85 (d, *J* 8,8, 2H), 7,57 (d, *J* 8,7, 1H), 7,53 (d, *J* 8,8, 2H), 7,47 (d, *J* 7,5, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,90-1,73 (m, 2H), 0,93-0,80 (m, 4H), 0,69-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 358,03 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 8

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

El compuesto del título (77 mg) fue preparado a partir del ácido 2,6-difluorobenzoico y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido blanco. P.F. 158-163 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,93 (s, 1H), 7,79 (d, *J* 8,8, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,25 (t, *J* 8,0, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 378,4 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 9

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (120 mg) fue preparado a partir del ácido 2,3-difluorobenzoico y del intermediario **27** (95 mg, 0,60 mmol) como un sólido blanco. P.F. 135-142 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,69 (s, 1H), 7,81 (d, *J* 8,8, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,57 (d, *J* 8,8, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 380,26 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 10

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (63 mg) fue preparado a partir del cloruro de 3-(metilsulfonil) benzoilo (100 mg, 0,45 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 203-

208 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, *J* 7,5, 1H), 8,14 (d, *J* 7,5, 1H), 7,89 (d, *J* 8,8, 2H), 7,83 (t, *J* 7,8, 1H), 7,59 (d, *J* 8,8, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 4H), 0,69-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 422,29 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 11

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (97 mg) fue preparado a partir del cloruro de 4-(metilsulfonil) benzoilo (100 mg, 0,46 mmol) y del intermediario **27** (110 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo. P.F. 171-176 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,64 (s, 1H), 8,18 (d, *J* 8,3, 2H), 8,09 (d, *J* 8,3, 2H), 7,89 (d, *J* 8,8, 2H), 7,58 (d, *J* 8,8, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 0,90-0,81 (m, 4H), 0,68-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 422,29 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 12

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (24 mg) fue preparado a partir del ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (109 mg, 0,54 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 168-173 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,66 (s, 1H), 7,82 (d, *J* 8,8, 2H), 7,55 (d, *J* 8,8, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,87-1,74 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H), 0,67-0,61 (m, 4H). MS (m/z): 422,03 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 13

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (58 mg) fue preparado a partir del cloruro de 2-cloro-5-(metilsulfonil)benzoilo (120 mg, 0,47 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 60-65 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,85 (s, 1H), 8,16 (d, *J* 2,1, 1H), 8,03 ((dd, *J* 2,0, 8,4, 1H), 7,88 (d, *J* 8,4, 1H), 7,81 (d, *J* 8,8, 2H), 7,58 (d, *J* 8,8, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 0,95-0,82 (m, 4H), 0,70-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 454,07 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 14

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil] nicotinamida (220 mg) fue preparada a partir del intermediario **27** (200 mg, 0,84 mmol) y ácido isonicotínico (164 mg, 1,34 mmol) como un sólido blancuzco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0

$^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó, fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (190 mg) como un sólido blancuzco. P.F.: 230,2-232,9 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): 10,97 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,94 (d, J 3,6, 1H), 8,74 (bs, 1H), 7,93 (d, J 8,8, 3H), 7,60 (d, J 8,8, 2H), 5,82 (s, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 4H), 0,70-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 345,15 [$M+\text{H-HCl}$] $^{+}$.

Ejemplo 15

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

Siguiendo el procedimiento general-1 la *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil] isonicotinamida (40 mg) fue preparada a partir del ácido isonicotínico (74 mg, 0,60 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (47 mg) como un sólido amarillo. P.F. 232-238 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): 11,08 (s, 1H), 9,01 (d, J 6,0, 2H), 8,30 (d, J 6,0, 2H), 7,94 (d, J 8,8, 2H), 7,61 (d, J 8,8, 2H), 5,83 (s, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 4H), 0,70-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 345,22 [$M-\text{H-HCl}$] $^{-}$.

Ejemplo 16

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (60 mg) fue preparado a partir del intermediario **27** (200 mg, 0,84 mmol) y ácido 3-fluoroisonicotínico (188 mg, 1,3 mmol) como un sólido blancuzco. P.F.: 135,2-139,3 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): 10,84 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J 4,7, 1H), 7,81 (d, J 8,9, 2H), 7,71 (t, J 5,4, 1H), 7,59 (d, J 8,9, 2H), 5,80 (s, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 0,95-0,79 (m, 4H), 0,69-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 363,14 [$M+\text{H}$] $^{+}$.

Ejemplo 17

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (168 mg) fue preparado a partir del intermediario **27** (200 mg, 0,84 mmol) y del ácido 3,6-dicloropiridina-4-carboxílico (211 mg, 1 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 159-164 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,76 (d, J 8,9, 2H), 7,60 (d, J 8,9, 2H), 5,80 (s, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,71-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 413,30 [$M+\text{H}$] $^{+}$.

Ejemplo 18

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (129 mg) fue preparado a partir del intermediario **27** (200 mg, 0,87 mmol) y del ácido 4-metilpirimidina-5-carboxílico (360 mg, 2,63 mmol) como un sólido amarillo. P.F.: 89-95 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,75 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 2H), 7,58 (d, *J* 8,8, 2H), 5,80 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 0,99-0,82 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 359,99 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 19

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (100 mg) fue preparado a partir del ácido de 2-fenilacético (68 mg, 0,501 mmol) y del intermediario **27** (100 mg, 0,41 mmols) como un sólido amarillo pálido. P.F. 133-138,5 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,30 (s, 1H), 7,69 (d, *J* 8,8, 2H), 7,48 (d, *J* 8,8, 2H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 4H), 0,65-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 358,29 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 20

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (120 mg) fue preparado a partir del ácido 2-(4-fluorofenil)acético (92 mg, 0,60 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,60 mmol) como un sólido blancuzco. P.F. 141-148 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,30 (s, 1H), 7,68 (d, *J* 8,8, 2H), 7,48 (d, *J* 8,8, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,14 (t, *J* 8,9, 2H), 5,77 (s, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 0,89-0,80 (m, 4H), 0,65-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 374,1 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 21

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (40 mg) fue preparado a partir del cloruro de 1-fenilciclopropanocarbonilo (82 mg, 0,45 mmol) y del intermediario **27** (100 mg, 0,42 mmol) como un líquido viscoso marrón. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,24 (s, 1H), 7,65 (d, *J* 8,9, 2H), 7,45 (d, *J* 8,9, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,28 (d, *J* 7,0, 1H), 5,76 (s, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 4H), 0,65-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 384,27 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 22

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-2-il)acetamida (85 mg) fue preparada a partir del ácido 2-piridilacético (139 mg, 0,8 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,5 mmol), como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (75 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F. 157-162 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,90 (s, 1H), 8,89 (d, *J* 5,1, 1H), 8,53 (t, *J* 8,0, 1H), 8,05 (d, *J* 8,0, 1H), 7,95 (t, *J* 6,5, 1H), 7,72 (d, *J* 8,8, 2H), 7,52 (d, *J* 8,8, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,87-1,70 (m, 2H), 0,95-0,81 (m, 4H), 0,67-0,59 (m, 4H). MS (*m/z*): 359,29 [*M*+H-HCl]⁺.

Ejemplo 23

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-3-il)acetamida (86 mg) fue preparada a partir del ácido 3-piridilacético (139 mg, 0,8 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,5 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (75 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F. 103-108 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (d, *J* 5,1, 1H), 8,55 (d, *J* 7,8, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,72 (d, *J* 8,8, 2H), 7,51 (d, *J* 8,8, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 4H), 0,68-0,58 (m, 4H). MS (*m/z*): 393,05 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 24

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2-(piridin-4-il)acetamida (89 mg) fue preparada a partir del ácido 2-(piridin-4-il)acético (104 mg, 0,60 mmol) y del intermediario **27** (120 mg, 0,50 mmol) como un sólido blancuzco. Esta amida fue disuelta en HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (12 mg). P.F. 175-181 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-

d_6 , 400 MHz): 10,75 (s, 1H), 8,86 (d, J 6,2, 2H), 8,04 (d, J 5,8, 2H), 7,71 (d, J 8,8, 2H), 7,51 (d, J 8,8, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 4H), 0,66-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 393,09 $[M-H]^-$

Ejemplo 25

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

El intermediario **41** (150 mg, 0,475 mmol) y piperazina (40 mg, 0,464 mmol) fueron disueltos en DMF (3 mL) a 0 °C e Hidruro de Sodio (30 mg, 1,25 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción. Luego, la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El procesamiento ($H_2O:AcOEt$) seguido por la purificación en columna dio ambas piperazinas mono y di substituidas. Estas fueron separadas mediante cromatografía en columna. La piperazina mono substituida fue protegida con dicarbonato de di-*tert*-butilo (100 mg, 0,46 mmol) en presencia de trietilamina (0,11 ml, 0,82 mmol) en DCM. El procesamiento seguido por la purificación, proporcionaron el *tert*-butilo 4-(2-(4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (98 mg). Se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C t y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó, fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (40 mg) como un sólido blancuzco. P.F. 218-226 °C. ^1H -NMR (δ ppm, $DMSO-d_6$, 400 MHz): 10,99 (bs, 1H), 9,69 (bs, 2H), 7,74 (d, J 8,7, 2H), 7,56 (d, J 8,7, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,41 (bs, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 0,97-0,80 (m, 4H), 0,69-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 393,05 $[M+H-HCl]^+$.

Ejemplo 26

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

El intermediario **41** (150 mg, 0,475 mmol) y morfolina (40 mg, 0,475 mmol) fueron disueltos en DMF (3 mL) a 0 °C e Hidruro de Sodio (30 mg, 1,25 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El procesamiento ($H_2O:AcOEt$) seguido por la purificación en columna, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco. P.F. 178-184 °C. ^1H -NMR (δ ppm, $DMSO-d_6$, 400 MHz): 9,87 (s, 1H), 7,74 (d, J 8,7, 2H), 7,49 (d, J 8,7, 2H), 5,77 (s, 1H), 3,63 (t, J 4,2, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,48-2,45 (m, 4H), 1,89-1,69 (m, 2H), 0,92-0,81 (m, 4H), 0,69-0,60 (m, 4H). MS (m/z): 367,32 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (90 mg) fue preparado a partir de cloruro de bencenosulfonilo (81 mg, 0,458 mmol) y del intermediario **27** (100 mg, 0,42 mmol) como un sólido amarillo. M. P 180-184,5 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,43 (s, 1H), 7,77 (d, *J* 7,2, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, *J* 8,7, 2H), 7,17 (d, *J* 8,7, 2H), 5,75 (s, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,16-0,78 (m, 4H), 0,62-0,57 (m, 4H). MS (m/z): 378,05 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 28

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (34 mg) fue preparado a partir del cloruro de 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonilo (90 mg, 0,56 mmol) y del intermediario **28** (120 mg, 0,47 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 148-152 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,07 (s, 1H), 7,83 (d, *J* 10,8, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 0,89-0,77 (m, 4H), 0,66-0,54 (m, 4H). MS (m/z): 384,28 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 29

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (48 mg) fue preparado a partir del ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (106 mg, 0,75 mmol) y del intermediario **28** (120 mg, 0,47 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 102-106 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,58 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* 2,2, 12,6, 1H), 7,57 (dd, *J* 1,9, 8,8, 1H), 7,48 (t, *J* 8,6, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 0,90-0,77 (m, 4H), 0,68-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 383,05 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 30

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (70 mg) fue preparado a partir del intermediario **28** (200 mg, 0,78 mmol) y del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (150 mg, 0,95 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 166-168 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,40 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,88-1,79 (m,

1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,64-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 381,32 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (25 mg) fue preparado a partir del intermediario **28** (200 mg, 0,78 mmol) y del ácido *o*-toluico (143 mg, 0,93 mmol) como un sólido amarillo. P.F.: 105-107 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,67 (s, 1H), 7,92 (d, *J* 11,4, 1H), 7,59 (d, *J* 8, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, *J* 7,4, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,68-0,54 (m, 4H). MS (m/z): 375,86 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (50 mg) fue preparado a partir del intermediario **28** (200 mg, 0,77 mmol) y el ácido 2,3-difluorobenzoico (196 mg, 1,24 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 132-135 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,93 (s, 1H), 7,87 (d, *J* 10,8, 1H), 7,65 (q, *J* 8,3, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,65-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 396,16 [M-H]⁻.

Ejemplo 33

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (50 mg) fue preparado a partir del intermediario **28** (200 mg, 0,78 mmol) y del ácido 2,6-difluorobenzoico (196 mg, 1,2 mmol) como un sólido amarillo. P.F.: 182,2-185,7 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,20 (s, 1H), 7,84 (d, *J* 11,4, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,28 (t, *J* 8, 2H), 5,75 (s, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,66-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 398,07 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]nicotinamida (130 mg) fue preparada a partir del intermediario **28** (200 mg, 0,78 mmol) y ácido nicotínico (153 mg, 1,2 mmol) como un sólido blancuzco y se disolvió en THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y

secado para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido blanco. P.F.: 201,2-203,4 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,04 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,87 (d, *J* 4,8, 1H), 8,58 (d, *J* 4,8, 1H), 7,97 (d, *J* 12,8, 1H), 7,81 (d, *J* 5, 1H), 7,71 (d, *J* 8,6, 1H), 7,52 (t, *J* 8,7, 1H), 5,76 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,65-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 363,14 [*M*+H-Cl]⁺.

Ejemplo 35

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

Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]isonicotinamida (107 mg) fue preparada a partir del intermediario **28** (200 mg, 0,78 mmol) y del ácido isonicotínico (153 mg, 1,2 mmol) como un sólido amarillo y se disolvió en THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 201,2-203,4 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,83 (s, 1H), 8,81 (d, *J* 5,9, 2H), 7,94 (dd, *J* 1,9, 12,6, 1H), 7,87 (d, *J* 5,9, 2H), 7,67 (dd, *J* 1,4, 8,6, 1H), 7,51 (t, *J* 8,7, 1H), 5,76 (s, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 4H), 0,62-0,50 (m, 4H). MS (m/z): 363,14 [*M*+H-Cl]⁺.

Ejemplo 36

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (44 mg) fue preparado a partir del ácido 4-metilpirimidin-5-carboxílico (144 mg, 0,75 mmol) y del intermediario **28** (120 mg, 0,47 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 123-125 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,00 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 2,6 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,67-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 377,86 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 37

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (43 mg) fue preparado a partir del cloruro de 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonilo (80 mg, 0,49 mmol) y del intermediario **29** (120 mg, 0,41 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 153-156 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,09 (s, 1H), 7,84 (d, *J* 12,

1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,82-0,72 (m, 4H), 0,64-0,55 (m, 2H). MS (m/z): 415,57 [M-H]⁻.

Ejemplo 38

Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (32 mg) fue preparado a partir del ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,47 mmol) y del intermediario **30** (120 mg, 0,40 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 215-219 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,09 (s, 1H), 8,74 (d, *J* 2,2, 1H), 8,24 (dd, *J* 2,4, 8,8, 1H), 7,77 (d, *J* 8,8, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 0,95-0,82 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 365,03 [M-H-HCl]⁻.

Ejemplo 39

Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (55 mg) fue preparada a partir del ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (130 mg, 0,83 mmol) y del intermediario **30** (200 mg, 0,83 mmol) como un sólido marrón y se disolvió in THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (50 mg) como un sólido blancuzco. P.F. 93-98 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,57 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* 2,4, 8,9, 1H), 7,73 (d, *J* 8,9, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 4H), 0,69-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 366,36 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 40

***N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (48 mg) fue preparado a partir del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (94 mg, 0,59 mmol) y del intermediario **30** (120 mg, 0,49 mmol) como un sólido amarillo pálido P.F. 108-113 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,38 (s, 1H), 8,71 (d, *J* 2,0, 1H), 8,20 (dd, *J* 2,0, 8,8, 1H), 7,71 (d, *J* 8,8, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 4H), 0,67-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 380,23 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 41

***N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (68 mg) fue preparado a partir del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (112 mg, 0,8 mmol) y del intermediario **30** (120 mg, 0,5 mmol) como un sólido amarillo pálido P.F.: 208-210 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,32 (s, 1H), 8,70 (d, *J* 2,5, 8,8, 1H), 8,20 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 7,73 (d, *J* 8,8, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,69-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 361,74 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 42

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (10 mg) fue preparado a partir de o-toluidina (60 mg, 0,56 mmol) y del intermediario **30** (177 mg, 0,62 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 123-126 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,05 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,44 (d, *J* 8,2, 1H), 7,92 (d, *J* 8,6, 1H), 7,36 (d, *J* 7,6, 2H), 7,28 (d, *J* 7,5, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,00-0,87 (m, 4H), 0,74-0,62 (m, 4H). MS (m/z): 357,02 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 43

***N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2-fluorobenzamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (121 mg) fue preparado a partir del ácido 2-fluorobenzoico (111 mg, 0,8 mmol) y del intermediario **30** (120 mg, 0,5 mmol) como un sólido amarillo pálido P.F.: 121-126 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,75 (s, 1H), 8,76 (d, *J* 2,4, 1H), 8,28 (dd, *J* 2,6, 8,9, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 0,94-0,80 (m, 4H), 0,72-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 362,95 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 44

Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,3-difluorobenzamida :

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (68 mg) fue preparado a partir del ácido 2,3-difluorobenzoico (126 mg, 0,5 mmol) y del intermediario **30** (120 mg, 0,5 mmol) como un sólido amarillo pálido P.F. 172-177 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,84 (s, 1H), 8,75 (d, *J* 1, 1H), 8,26 (dd, *J* 1, 8,8, 1H), 7,75 (d, *J* 8,8, 1H), 7,64 (q,

J 8,3, 1H), 7,53 (t, J 6,6, 1H), 7,35 (q, J 7,5, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 0,99-0,81 (m, 4H), 0,69-0,52 (m, 4H). MS (m/z): 378,88 [$M-H-Cl$]⁻.

Ejemplo 45

Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida (71 mg) fue preparada a partir del ácido 2,6-difluorobenzoico (126 mg, 0,799 mmol) y del intermediario **30** (120 mg, 0,5 mmol) como un sólido marrón y se disolvió en THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (69 mg) como un sólido marrón. P.F. 196-201 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,16 (s, 1H), 8,72 (d, J 2,3, 1H), 8,26 (dd, J 2,5, 8,9, 1H), 7,75 (d, J 8,8, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,27 (t, J 8,0, 2H), 5,82 (s, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,70-0,59 (m, 4H). MS (m/z): [$M+H-Cl$]⁺.

Ejemplo 46

Diclorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]nicotinamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]nicotinamida (82 mg) fue preparada a partir del intermediario **30** (120 mg, 0,5 mmol) y ácido nicotínico (98 mg, 0,65 mmol) como un sólido amarillo y se disolvió in THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó, fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (80 mg) como un sólido amarillo. P.F.:164,6-169,5 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,19 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,95 (d, J 5,2, 1H), 8,88 (d, J 2,5, 1H), 8,75 (d, J 8, 1H), 8,36 (dd, J 2,5, 8,9, 1H), 7,92 (dd, J 5,3, 8, 1H), 7,77 (d, J 8,9, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 0,95-0,82 (m, 4H), 0,70-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 346,27 [$M-2HCl$]⁻.

Ejemplo 47

Diclorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida (220 mg) fue obtenida a partir del intermediario **30** (200 mg, 0,83 mmol) y ácido isonicotínico (163 mg, 1,3 mmol) como un sólido

amarillo pálido y se disolvió in THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (190 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 200,3-202,4 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,26 (s, 1H), 8,99 (t, *J* 5,4, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* 2,6, 6,3, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 7,78 (d, *J* 8,9, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,70-0,59 (m, 4H). MS (*m/z*): 346,13 [*M*+H-2HCl]⁺.

Ejemplo 48

***N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3-fluoroisonicotinamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (97 mg) fue preparado a partir del intermediario **30** (120 mg, 0,5 mmol) y del ácido 3-fluoroisonicotínico (112 mg, 0,8 mmol) como un sólido marrón. P.F.: 192,3-195,4 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,74 (d, *J* 2,5, 1H), 8,61 (d, *J* 4,8, 1H), 8,26 (dd, *J* 2,8, 8,9, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (*m/z*): 364,19 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 49

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (60 mg) fue preparado a partir del cloruro de 3,5-dicloroisonicotinoilo (313 mg, 1,5 mmol) y del intermediario **31** (200 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 182-184 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,21 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,85 (d, *J* 8,8, 2H), 7,65 (d, *J* 8,8, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 2H). MS (*m/z*): 371,76 [*M*-H-2Cl]⁻.

Ejemplo 50

Clorhidrato de 3,5-dicloro-*N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida:

Siguiendo el procedimiento general-2, 3,5-dicloro-*N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida (24 mg) fue preparado a partir del cloruro de 3,5-dicloroisonicotinoilo (313 mg, 1,5 mmol) y del intermediario **30** (200 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (7 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 193-195 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,34 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,69 (d, *J* 2,4, 1H), 8,24 (dd, *J* 2,6, 8,9, 1H), 7,78 (d, *J*

8,9, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 413,40 $[M-H-HCl]^+$.

Ejemplo 51

Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metilpirimidina-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metilpirimidina-5-carboxamida (230 mg) se obtuvo a partir del intermediario **30** (200 mg, 0,83 mmol) y del intermediario **53** (350 mg, 2,49 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió in THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (120 mg) como un sólido amarillo. P.F.: 192-197 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,92 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, *J* 2,5, 1H), 8,27 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 7,76 (d, *J* 8,8, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 360,97 $[M+H-HCl]^+$.

Ejemplo 52

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (15 mg) fue preparado a partir del cloruro de 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonilo (80 mg, 0,49 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco. P.F. 84-89 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,95 (s, 1H), 7,87 (d, *J* 8,8, 2H), 7,66 (d, *J* 8,8, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,85-1,81 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,86-0,79 (m, 2H). MS (m/z): 392,08 $[M-H]^-$.

Ejemplo 53

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (20 mg) fue preparado a partir del cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (78 mg) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido marrón. P.F. 137-141 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,87 (d, *J* 8,8, 2H), 7,62 (d, *J* 8,8, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,85-1,81 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 2H). MS (m/z): 391,15 $[M-H]^-$.

Ejemplo 54

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

La *N*-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida (500 mg, 1,27 mmol) fue disuelta en THF. Se enfrió hasta 0 °C, se agregó Hidruro de Sodio (61 mg, 2,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó Ioduro de Metilo (210 mg, 1,52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Luego de 3h, la mezcla de reacción se desactivó con agua. El procesamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (150 mg) como un líquido gomoso. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,59 (s, 1H), 7,63 (d, *J* 8,6, 2H), 7,27 (d, *J* 8,6, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H). MS (*m/z*): 406,96 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 55

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (58 mg) fue preparado a partir del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (77 mg, 0,49 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido blancuzco. P.F. 117-122 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,32 (s, 1H), 7,85 (d, *J* 8,8, 2H), 7,61 (d, *J* 8,8, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H). MS (*m/z*): 405,17 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 56

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (50 mg) fue preparado a partir del cloruro de 5-metilisoxazol-4-carbonilo (71 mg, 0,489 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido marrón. P.F. 90-95 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,44 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,88 (d, *J* 8,8, 2H), 7,63 (d, *J* 9,5, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,85-1,80 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 2H). MS (*m/z*): 375,10 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 57

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (130 mg) fue preparado a partir del cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-carbonilo (85 mg, 0,54

mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 170-172 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,29 (s, 1H), 7,85 (d, *J* 8,9, 2H), 7,62 (d, *J* 8,9, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 2H). MS (m/z): 388,61 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 58

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (25 mg) fue preparado a partir del intermediario **31** (220 mg, 0,79 mmol) y del ácido 1-metil-1*H*-imidazole-2-carboxílico (100 mg, 0,79 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 132,1-134,5 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,63 (s, 1H), 8,03 (d, *J* 8,9, 2H), 7,59 (d, *J* 8,9, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H). MS (m/z): 376,09 [*M+H*]⁺.

Ejemplo 59

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (150 mg) fue preparado a partir del intermediario **31** (150 mg, 0,56 mmol) y del ácido 4-metil-1*H*-imidazol-5-carboxílico (85 mg, 0,67 mmol) como un sólido blancuzco. P.F.: 245-250 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,46 (bs, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,02 (d, *J* 8,9, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, *J* 8,9, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 374,04 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 60

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (80 mg) fue preparado a partir de intermediario **31** (200 mg, 0,75 mmol) y ácido *o*-toluico (163 mg, 1,2 mmol) como un sólido blancuzco. P.F.: 143,2-145,8 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,56 (s, 1H), 7,93 (d, *J* 8,8, 2H), 7,60 (d, *J* 8,8, 2H), 7,48 (d, *J* 7,6, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H). MS (m/z): 383,62 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 61

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

El compuesto del título (28 mg) fue preparado a partir del ácido 2,3-difluorobenzoico (71 mg, 0,45 mmol) y del intermediario **31** (100 mg, 0,374 mmol) como un sólido blanco. P.F. 147-152 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz):

10,80 (s, 1H), 7,90 (d, *J* 8,7, 2H), 7,64 (d, *J* 8,7, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,83-1,82 (m, 1H), 0,83-0,79 (m, 2H), 0,99-0,94 (m, 2H). MS (*m/z*): 406,05 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 62

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (20 mg) fue preparado a partir del ácido 2,6-difluorobenzoico (142 mg, 0,89 mmol) y del intermediario **31** (100 mg, 0,374 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 188-191 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J* 8,8, 2H), 7,64 (d, *J* 8,8, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H). MS (*m/z*): 406,05 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 63

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (43 mg) fue preparado a partir del cloruro de 3-(metilsulfonil) benzoilo (108 mg, 0,49 mmol) y del intermediario **31** (100 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco. P.F. 178-184 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, *J* 7,5, 1H), 8,15 (d, *J* 7,5, 1H), 7,98 (d, *J* 8,6, 2H), 7,84 (t, *J* 7,8, 1H), 7,66 (d, *J* 8,6, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,07-0,94 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 2H). MS (*m/z*): 448,22 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 64

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (63 mg) fue preparado a partir del ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (100 mg, 0,49 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 172-177 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 7,90 (d, *J* 8,8, 2H), 7,63 (d, *J* 8,8, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* 2,4, 8,4, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,86-1,79 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 2H). MS (*m/z*): 449,96 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 65

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

2-cloro-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-5-(metiltio)benzamida (40 mg, 0,08 mmols) fue disuelta en 5 mL de una mezcla de

H₂O y acetona (1:1) a 0 °C y se le agregó Oxona (108 mg, 0,16 mmols). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la oxona y el filtrado fue procesado (AcOEt: H₂O). El compuesto del título (38 mg) fue obtenido como un sólido blanco. P.F. 132-135 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,97 (s, 1H), 8,19 (d, *J* 2,2, 1H), 8,04 (dd, *J* 8,4, 2,2, 1H), 7,89 (d, *J* 8,6, 3H), 7,65 (d, *J* 8,8, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,97-1,81 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,86-0,79 (m, 2H). MS (m/z): 481,85 [M-H]⁻.

Ejemplo 66

Clorhidrato de *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}Piridina-4-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}Piridina-4-carboxamida (120 mg) fue preparada a partir del ácido piridin-4-carboxílico (66 mg, 0,54 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió in THF. Se le agregó HCl saturado en éter dietílico at 0 °C y se agitó durante 15min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido amarillo. P.F. 210-215 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,90 (s, 1H), 8,90 (d, *J* 5,40, 2H), 8,07 (d, *J* 5,40, 2H), 7,99 (d, *J* 8,8, 2H), 7,66 (d, *J* 8,8, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H). MS (m/z): 406,89 [M-H]⁻.

Ejemplo 67

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (160 mg) fue preparado a partir del intermediario **31** (200 mg, 0,75 mmol) y del ácido 3-fluoroisonicotínico (168 mg, 1,2 mmol) como un sólido marrón. P.F.:143,2-145,9 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,95 (s, 1H), 8,78 (d, *J* 1, 1H), 8,60 (dd, *J* 1, 4,8, 1H), 7,89 (d, *J* 8,9, 2H), 7,73 (d, *J* 5,3, 1H), 7,66 (d, *J* 8,9, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H). MS (m/z): 391,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (17 mg) fue preparado a partir de intermediario **31** (200 mg, 0,75 mmol) y del intermediario **53**

(123 mg, 0,89 mmol) como un sólido blancuzco. M.P.: 163,4-165,5 °C $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,87 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,91 (d, J 8,8, 2H), 7,65 (d, J 8,8, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H). MS (m/z): 387,36 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 69

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (150 mg) fue preparado a partir del intermediario **31** (150 mg, 0,56 mmol) y del intermediario **55** (170 mg, 1,12 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 144,8-146,8 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, J 8, 2H), 7,64 (d, J 8, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 402,06 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 70

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

El compuesto del título (14 mg) fue preparado a partir del ácido 2-(4-fluorofenil)acético (83 mg, 0,54 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 135-140 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,42 (s, 1H), 7,77 (d, J 8,8, 2H), 7,56 (d, J 8,8, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,12 (t, J 8,8, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 0,96-0,91 (m, 2H), 0,86-0,77 (m, 2H). MS (m/z): 402,01 [$M-H$] $^-$.

Ejemplo 71

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-2-il)acetamida (107 mg) fue preparada a partir del ácido 2-piridillacético (124 mg, 0,71 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (90 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F. 210-215 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,80 (s, 1H), 8,79 (d, J 4,8, 1H), 8,31 (t, J 7,2, 1H), 7,86 (d, J 7,4, 1H), 7,84-7,79 (m, 4H), 7,59 (d, J 8,8, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,82 -0,75 (m, 2H). MS (m/z): 420,89 [$M-H$] $^-$.

Ejemplo 72

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-3-il)acetamida (140 mg) fue preparada a partir del ácido 3-piridilacético (124 mg, 0,714 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (101 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F. 196-201 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (d, *J* 5,4, 1H), 8,48 (d, *J* 7,4, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,80 (d, *J* 8,7, 2H), 7,58 (d, *J* 8,7, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H). MS (*m/z*): 423,2 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 73

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-4-il)acetamida (38 mg) fue preparada a partir del ácido 2-(piridin-4-il)acético (94 mg, 0,54 mmol) y del intermediario **31** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución se le agregó HCl saturado en éter dietílico a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se separó fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (30 mg) como un sólido marrón. P.F. 135-139 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,93 (s, 1H), 8,85 (d, *J* 5,8, 2H), 8,01 (d, *J* 5,8, 2H), 7,81 (d, *J* 8,6, 2H), 7,58 (d, *J* 8,6, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H). MS (*m/z*): 387,27 [*M*+H-HCl]⁺.

Ejemplo 74

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

El intermediario **31** (600 mg, 2,24 mmol) fue disuelto en THF, se le agregó intermediario **58** (338 mg, 2,7 mmol), triacetoxi borohidruro de sodio (710 mg, 3,4 mmol) y AcOH (0,12 ml, 2,24 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 hrs. Luego de completar la reacción, se eliminó el THF mediante rotavapor para obtener el residuo. El procesamiento (AcOEt/H₂O) y la purificación en silicagel (malla 60-120) utilizando EA y éter de petróleo (25:75) proporcionaron el compuesto del título (31 mg) como un sólido blanco. P.F.: 59,2-

61,2 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 7,28 (d, *J* 8,8, 2H), 6,71 (d, *J* 8,8, 2H), 6,66 (t, *J* 5,7, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,45 (d, *J* 5,7, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 376,98 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 75

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

Se disolvió ácido 4-metiltiadiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,92 mmol) en una mezcla de acetona y agua (15 ml y 1,5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se agregó lentamente cloroformiato de etilo (0,32 ml, 2,3 mmol) a esta mezcla y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. En esta etapa, se agregó azida de sodio (250 mg, 3,84 mmol) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se extrajo con Et₂O y se retiró el éter para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en dioxano, se agregó el intermediario **31** (90 mg, 0,33 mmol) y se reflujo durante 30 minutos. El procesamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (45:50) como eluyente, formó el compuesto del título (150 mg) como un sólido blanco. P.F.: 124-128 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,27 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,68 (d, *J* 8,9, 2H), 7,60 (d, *J* 8,9, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H). MS (m/z): 394. [*M*-H]⁻. MS (m/z): 407,01 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 76

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

Se disolvió ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (1 g, 6,99 mmol) en una mezcla de acetona y agua (50 ml y 5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se agregó lentamente cloroformiato de etilo a esta mezcla y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. En esta etapa, se agregó azida de sodio (0,9 g, 13,8 mmol) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se extrajo con Et₂O y se retiró el éter para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en dioxano, se agregó el intermediario **31** y se reflujo durante 30 minutos. El procesamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (45:50) como

eluyente formó el compuesto del título (2,1 g) como sólido amarillo pálido. P.F.: 124-126 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,9, 2H), 7,55 (d, *J* 8,9, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 405,49 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 77

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

Se disolvieron la 4-metilpirimidina-5-carbonil azida (450 mg, 2,43 mmol) y el intermediario **31** (649 mg, 2,43 mmol) en dioxano y se reflujo durante 30 minutos. El procesamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120, usando AcOEt y éter de petróleo (10:90) como eluyente, formó el compuesto del título (200 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 190-192 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* 2, 6,9, 4H), 6,10 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H). MS (m/z): 401,27 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 78

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

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (40 mg) a partir del intermediario **47** (98 mg, 0,86 mmol) y el intermediario **59** (170 mg, 0,57 mmol) como un sólido blancuzco. P.F.: 125-128 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, *J* 8,4, 2H), 7,86 (d, *J* 8,4, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 2H). MS (m/z): 392,84 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 79

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (8 mg) a partir del intermediario **47** (150 mg, 0,53 mmol) y 2,6-difluoroanilina (194 mg, 0,63 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 145,2-147,3 °C. ¹H-RMN (δ ppm,

DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,33 (s, 1H), 8,18 (d, J 8,6, 2H), 7,86 (d, J 8,6, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,23 (t, J 8,1, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 2H). MS (m/z): 405,70 [$M-H$]⁻.

Ejemplo 80

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (71 mg) a partir del cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (70 mg, 0,44 mmol) y del intermediario **32** (120 mg, 0,4 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 161-164 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,86 (d, J 8,7, 2H), 7,63 (d, J 8,7, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H). MS (m/z): 425,08 [$M-H$]⁻.

Ejemplo 81

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

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (32 mg) a partir del ácido 2-(piridin-2-il)acético (80 mg, 0,47 mmol) y del intermediario **32** (120 mg, 0,40 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 215-219 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,82 (s, 1H), 8,78 (d, J 5, 2H), 8,31 (t, J 7, 1H), 7,86 (d, J 7,8, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,59 (d, J 8,7, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 0,90-0,81 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H). MS (m/z): 421,23 [$M+H-HCl$]⁺.

Ejemplo 82

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (33 mg) a partir del cloruro de 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonilo (147 mg, 0,76 mmol) y del intermediario **33** (200 mg, 0,76 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 105-112 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,17 (s, 1H), 7,93 (d, J 12,2, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,66-1,58 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,8-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 410,09 [$M-H$]⁻.

Ejemplo 83

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (37 mg) a partir de cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (60 mg, 0,37 mmol) y del intermediario **33** (100 mg, 0,37 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 95-97,6 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,66 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,92 (d, *J* 12,5, 1H), 7,64 (d, *J* 2,4, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,00-0,89 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 408,98 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 84

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (37 mg) a partir de cloruro de 5-metilisoxazol-4-carbonilo (73 mg, 0,50 mmol) y del intermediario **33** (120 mg, 0,42 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 125-128 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,47 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* 2, 12,9, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 392,61 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 85

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (54 mg) a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,70 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (120 mg, 0,85 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 163-165 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,50 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* 2, 12,6, 1H), 7,65 (t, *J* 8,6, 1H), 7,57 (dd, *J* 2, 8,8, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 409,04 [*M+H*]⁺.

Ejemplo 86

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

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (24 mg) a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,7 mmol) y ácido *o*-toluico (153 mg, 1,1 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 141,6-143,7 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,50 (d, *J* 7,6, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, *J* 7,5, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 401,54 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 87

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (156 mg) se preparó a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,70 mmol) y del ácido 2,3-difluorobenzoico (150 mg, 0,95 mmol) como un sólido blanco. M. P.: 132-135 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,03 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* 1,9, 12,7, 1H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 424,02 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 88

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (195 mg) se preparó a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,75 mmol) y del ácido 2,6-difluorobenzoico (189 mg, 1,2 mmol) como un sólido blanco. M. P.: 193,1-196,4 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,30 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* 2, 12,3, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,29 (t, *J* 8,1, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 423,51 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 89

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

Siguiendo el procedimiento general-1, se obtuvo la *N*-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}nicotinamida (30 mg) a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,7 mmol) y ácido nicotínico (138 mg, 1,12 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido separado fue

filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (68 mg) como un sólido blancuzco P.F.: 170-172 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,98 (s, 1H), 9,18 (d, *J* 1,4, 1H), 8,84 (d, *J* 3,7, 1H), 8,42 (d, *J* 8, 1H), 8,04 (dd, *J* 2,1, 12,6, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,76-0,70 (m, 2H). MS (*m/z*): 390,93 [*M*-H-Cl]⁺.

Ejemplo 90

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}isonicotinamida (60 mg) se preparó a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,7 mmol) y del ácido isonicotínico (138 mg, 1,12 mmol) como un sólido amarillo pálido y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (53 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 148-153 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,12 (s, 1H), 8,90 (d, *J* 1,9, 2H), 8,07-8,03 (m, 3H), 7,77 (dd, *J* 1,9, 8,8, 1H), 7,68 (t, *J* 8,6, 1H), 6,63 (s, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H). MS (*m/z*): 390,93 [*M*-H-Cl]⁺.

Ejemplo 91

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (25 mg) se preparó a partir del intermediario **33** (200 mg, 0,7 mmol) y del ácido 3-fluoronicotínico (158 mg, 1,1 mmol) como un sólido negro. P.F.: 161-165 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,17 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, *J* 4,8, 1H), 7,94 (d, *J* 11,8, 1H), 7,75 (t, *J* 5,2, 1H), 7,68 (t, *J* 8,2, 1H), 7,62 (d, *J* 9,1, 1H), 6,62 (s, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 408,32 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 92

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (86 mg) se preparó a partir del intermediario **33** (150 mg, 0,55 mmol) y del cloruro de 3,5-dicloroisonicotinoilo (132 mg, 0,63 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 218-223 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,48 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,89 (dd, *J* 2,2,

12,04, 1H), 7,70 (t, *J* 8,6, 1H), 7,56 (dd, *J* 1,6, 8,6, 1H), 6,63 (s, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 458,33 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 93

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (150 mg) se preparó a partir del intermediario **53** (130 mg, 0,67 mmol) y del intermediario **33** (150 mg, 0,57 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 101-103 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97 (d, *J* 12,2, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 403,71 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 94

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

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidina-5-carboxamida (300 mg, 0,74 mmol) se disolvió en THF, se enfrió hasta 0 °C, se le agregó hidruro de sodio (35 mg, 1.48 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a esa misma temperatura. Se agregó Ioduro de Metilo (120 mg, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Luego de 3h, la mezcla de reacción se desactivó con agua. Mediante procesamiento (H₂O/AcOEt) y purificación se obtuvo el compuesto del título (120 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,46 (t, *J* 8,1, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,60-1,51 (m, 1H), 0,98-0,88 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 2H). MS (*m/z*): 418,35 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 95

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (120 mg) se preparó a partir del cloruro de 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil (150 mg, 0,94 mmol) y del intermediario **34** (150 g, 0,47 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 143-147 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,18 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* 1,8, 12,5, 1H), 7,72 (t, *J* 8,6, 1H), 7,62 (d, *J* 9, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,72-0,64 (m, 2H). MS (*m/z*): 444,04 [*M-H*]⁻.

Ejemplo 96

Clorhidrato de *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-(piridin-2-il)acetamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-(piridin-2-il)acetamida (150 mg) se preparó a partir del ácido 2-(piridin-2-il)acético (97 mg, 0,56 mmol) y del intermediario **34** (150 mg, 0,47 mmol) como un sólido blanco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se la agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (25 mg) como un sólido blanco. P.F.: 169-171 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,03 (s, 1H), 8,75 (d, *J* 3,9, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 8,88 (d, *J* 12,6, 1H), 7,79 (d, *J* 7,4, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,67 (t, *J* 8,7, 1H), 7,51 (d, *J* 8,6, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 2H). MS (*m/z*): 439,15 [*M*+H-HCl]⁺.

Ejemplo 97

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

Ácido 4-metilpirimidin-5-carboxílico (500 mg, 3,62 mmol) se disolvió en acetona, se mezcló con agua (20 ml y 2 ml) y se enfrió hasta -5 °C. Se le agregó lentamente Cloroformato de etilo (0,47 ml, 4,34 mmol) a esta mezcla y se agitó durante 30 minutos a esa misma temperatura. En esta etapa se agregó azida de sodio (470 mg, 7,24 mmol) y se agitó durante 30 minutos a esa misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O y el éter fue eliminado, para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en dioxano, se agregó el intermediario **33** (764 mg, 2,68 mmol) y se reflujo durante 30 minutos. Mediante procesamiento (AcOEt:H₂O) seguido por purificación con gel de sílice de malla 60-120 utilizando EA y éter de petróleo (10:90) como eluyente, se obtuvo el compuesto del título (403 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 197,8-202,4 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* 2,2, 12,8, 1H), 7,56 (t, *J* 8,7, 1H), 7,33 (dd, *J* 1,8, 8,7, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,64-1,57 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,78-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 419,26 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 98***N*-{4-[5]-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]3-fluorofenil}-2,6-dicloro benzamida:**

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (15 mg) se preparó a partir del intermediario **48** (220 mg, 0,74 mmol) y 2,6-dicloroanilina (100 mg, 0,62 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 175-180 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,63 (s, 1H), 8,11-8,02 (m, 2H), 7,91 (t, *J* 7,8, 1H), 7,62 (d, *J* 8,2, 2H), 7,41 (t, *J* 8, 1H), 6,70 (s, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H). MS (m/z): 455,94 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 99**4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-3-fluorobenzamida:**

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (100 mg) se preparó a partir del intermediario **48** (200 mg, 0,67 mmol) y de la 2,3-difluoroanilina (216 mg, 0,65 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 175-180 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,6 (s, 1H), 8,09 (d *J* 9,3, 1H), 8,01 (d, *J* 8,5, 1H), 7,88 (t, *J* 7,8, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 424,23 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 100**4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-3-fluorobenzamida:**

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (15 mg) se preparó a partir del intermediario **48** (150 mg, 0,55 mmol) y de la 2,6-difluoroanilina (69 mg, 0,54 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 168,2-170,2 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,46 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 8, 1H), 8,03 (d, *J* 8,3, 1H), 7,89 (t, *J* 7,9, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,24 (t, *J* 8,2, 2H), 6,70 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 425,79 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 101***N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (18 mg) se preparó a partir del ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (102 mg, 0,71 mmol) y del intermediario **36** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 170-172 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,15 (s, 1H), 8,86 (d, *J* 2,2, 1H), 8,36 (dd, *J* 2,4, 8,8, 1H), 7,85 (d, *J* 8,8, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 392,79 [*M*-H-Cl]⁻.

Ejemplo 102

Clorhidrato de la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida:

Siguiendo el procedimiento general-2, la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida (45 mg) se preparó a partir del cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (132 mg, 0,82 mmol) y del intermediario **36** (200 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0°C y se la agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (69 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F. 180-183 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,68 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,85 (d, *J* 2,4, 1H), 8,35 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 7,79 (d, *J* 8,8, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 394,23 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 103

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (34 mg) se preparó a partir del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (101 mg, 0,71 mmol) y del intermediario **36** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco P.F.: 139-142 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,47 (s, 1H), 8,82 (d, *J* 2,5, 1H), 8,33 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 7,80 (d, *J* 8,8, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 389,67 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 104

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (19 mg) se preparó a partir del ácido *o*-toluico (58 mg, 0,43 mmol) y del intermediario **36** (80 mg, 0,26 mmol) como un sólido blanco P.F.: 134-138 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,76 (s, 1H), 8,88 (d, *J* 2,4, 1H), 8,43 (dd, *J* 2,4, 8,9, 1H), 7,79 (d, *J* 8,8, 1H), 7,53 (d, *J* 7,3, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,81-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 384,63 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 105**Clorhidrato de 2-cloro-N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}benzamida**

Siguiendo el procedimiento general-2, la 2-cloro-N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}benzamida (65 mg) se preparó a partir del cloruro de 2-clorobenzoilo (107 mg, 0,61 mmol) y del intermediario **36** (150 mg, 0,56 mmol) y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se la agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (52 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F. 145-148 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 8,86 (d, *J* 2, 1H), 8,41 (dd, *J* 2, 8,7, 1H), 7,81 (d, *J* 8,8, 1H), 7,66 (d, *J* 7, 1H), 7,60 (d, *J* 7,8, 1H), 7,54 (t, *J* 7,3, 1H), 7,48 (t, *J* 7,3, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 2H), 0,82-0,70 (m, 2H). MS (*m/z*): 405,13 [*M*-H-HCl]⁻.

Ejemplo 106**N-(6-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (110 mg) se preparó a partir del ácido 2-fluorobenzoico (112 mg, 0,80 mmol) y del intermediario **36** (150 mg, 0,50 mmol) como un sólido blanco P.F.: 102-106 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,89 (s, 1H), 8,87 (d, *J* 2,4, 1H), 8,40 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 7,81 (d, *J* 8,8, 1H), 7,73 (dt, *J* 1,6, 7,5, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 389,09 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 107**N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2,3-difluorobenzamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (22 mg) se preparó a partir del ácido 2,3-difluorobenzoico (113 mg, 0,70 mmol) y del intermediario **36** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 151-156 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, *J* 8,7, 1H), 7,82 (d, *J* 8,7, 1H), 7,65 (q, *J* 8,6, 1H), 7,55 (t, *J* 6,4, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 406,94 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 108

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título se preparó a partir del ácido 2,6-difluorobenzoico (113 mg, 70 mmol) y del intermediario **36** (120 mg, 0,45 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F. 157-162 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (d, *J* 8,8, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,29 (t, *J* 8, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H). MS (*m/z*): 406,87 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 109

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (200 mg) se preparó a partir del ácido picolínico (146 mg, 1,2 mmol) y del intermediario **36** (200 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanco P.F.: 159-162 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,19 (s, 1H), 9,09 (d, *J* 2,4, 1H), 8,78 (d, *J* 4, 1H), 8,62 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 8,19 (d, *J* 7,8, 1H), 8,10 (td, *J* 1,7, 7,7, 1H), 7,80 (d, *J* 8,8, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H). MS (*m/z*): 372,09 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 110

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (140 mg) se preparó a partir del ácido 3-metilpicolínico (163 mg, 1,2 mmol) y del intermediario **36** (200 mg, 0,75 mmol) como un sólido blancuzco P.F.: 197-199 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,05 (s, 1H), 9,00 (d, *J* 2,5, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,84 (d, *J* 7,8, 1H), 7,79 (d, *J* 8,8, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 385,53 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 111

Clorhidrato de *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}nicotinamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}nicotinamida (200 mg) se preparó a partir del ácido nicotínico (132 mg, 1,2 mmol) y del intermediario **36** (290 mg, 0,67 mmol) como un sólido blanco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (192 mg) como un sólido blanco P.F.:

211-213 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,11 (s, 1H), 9,27 (d, *J* 2, 1H), 8,98 (d, *J* 2, 1H), 8,89-8,86 (m, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 371,90 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 112

Clorhidrato de *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metil nicotinamida:

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilnicotinamida (35 mg) se preparó a partir del ácido 2-metilnicotínico (110 mg, 0,80 mmol) y del intermediario **36** (150 mg, 0,5 mmol) como un sólido blanco y se disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se la agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco. P.F.: 241-245 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,15 (s, 1H), 8,89 (d, *J* 2,5, 1H), 8,74 (d, *J* 4,1 1H), 8,42 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 8,32 (d, *J* 7,7, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H). MS (m/z): 385,64 [*M*-H-HCl]⁻.

Ejemplo 113

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

Siguiendo el procedimiento general-1, la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}isonicotinamida (160 mg) se preparó a partir del ácido isonicotínico (132 mg, 1,2 mmol) y del intermediario **36** (290 mg, 0,67 mmol) como un sólido blancuzco y se lo disolvió en THF. A esta solución, se le agregó HCl saturado en dietil éter a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido separado fue filtrado y secado, para obtener el compuesto del título (137 mg) como un sólido amarillo P.F.: 186-188 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,23 (s, 1H), 8,99 (d, *J* 2,5, 1H), 8,94 (d, *J* 6,2, 2H), 8,47 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 8,14 (d, *J* 6,2, 2H), 7,85 (d, *J* 8,8, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H). MS (m/z): 371,65 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 114

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (90 mg) se preparó a partir del ácido 3-fluoroisonicotínico (113 mg, 0,80 mmol) y del intermediario **36** (150 mg, 0,5 mmol) como un sólido marrón P.F.: 162-164 °C. ¹H-

NMR (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,16 (s, 1H), 8,86 (d, J 2,5, 1H), 8,80 (d, J 1, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,39 (dd, J 2,6, 8,8, 1H), 7,84 (d, J 8,8, 1H), 7,76 (t, J 5,4, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 389,60 [$M-H$].

Ejemplo 115

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (45 mg) se preparó a partir del intermediario **36** (200 mg, 0,75 mmol) y del ácido 3,5-dicloroisonicotínico (390 mg, 1,56 mmol) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 223-225 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,49 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,80 (d, J 2,6, 1H), 8,37 (dd, J 2,6, 8,8, 1H), 7,86 (d, J 8,8, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 441,94 [$M-H$].

Ejemplo 116

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (17 mg) se preparó a partir del intermediario **36** (200 mg, 0,75 mmol) y del intermediario **53** (123 mg, 0,89 mmol) como un sólido blancuzco. P.F.: 159,2-160,3 °C $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 7,83 (d, J 6,9, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 2H), 0,86-0,70 (m, 2H). MS (m/z): 386,77 [$M-H$].

Ejemplo 117

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

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}2-(piridin-2-il)acetamida (200 mg) a partir del ácido 2-(piridin-2-il)acético (207 mg, 1,2 mmol) y del intermediario **36** (200 mg, 0,75 mmol) como un sólido blancuzco y se disolvió en THF. Se agregó HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido separado y se secó para formar el compuesto del título (210 mg) como un sólido blancuzco. P.F.: 179-181 °C. $^1\text{H-RMN}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,38 (s, 1H), 8,90 (dd, J 0,8, 5,7, 1H), 8,82 (d, J 2,5, 1H), 8,54 (t, J 6,7, 1H), 8,30 (dd, J 2,6, 8,8, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,96 (t, J 6,7, 1H), 7,77 (d, J 8,8, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 385,60 [$M-H-HCl$].

Ejemplo 118

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

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó la *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-4-il)acetamida (280 mg) a partir del ácido 4-(piridin-4-il)acético (310 mg, 1,78 mmol) y del intermediario **36** (300 mg, 1,12 mmol) como un sólido blancuzco y se disolvió en THF. Se agregó HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido separado y se secó para formar el compuesto del título (68 mg) como sólido blancuzco. P.F.: 185,2-188 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,26 (s, 1H), 8,87 (d, *J* 6,6, 2H), 8,81 (d, *J* 2,5, 1H), 8,30 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 8,06 (d, *J* 6,6, 2H), 7,76 (d, *J* 8,8, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,52-2,42 (s, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (*m/z*): 385,53 [*M*-H-HCl]⁺

Ejemplo 119

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

Etapas-1: Se disolvió el intermediario **34** (1,83 g, 5,72 mmol) y acetoacetato de *t*-butilo (1,9 ml, 11,4 mmol) en xileno (5 ml) y se calentó a 145 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para obtener un sólido. El sólido formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para obtener la *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-oxobutanamida (1,6 g).

Etapas-2: Se mezcló la *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-oxobutanamida (1,6 g, 3,98 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (2,6 g, 21,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El procesamiento (AcOEt/H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (1:1) como eluyente formó *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxobutanamida (1,3 g).

Etapas-3: Se disolvió la *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxobutanamida (1,3 g, 2,8 mmol) y acetato de formamida (354 mg, 3,4 mmol) en etanol, y se agregó NaOEt (202 mg, 3,4 mmol). La mezcla anterior se reflujo durante 3 horas. Se extrajo el etanol en un rotavapor y se procesó (H₂O/ AcOEt) para obtener el producto bruto. El

producto bruto se purificó por columna con gel de sílice de malla 60-120, usando AcOEt y éter de petróleo (35:65) como eluyente para obtener el compuesto del título (150 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 183-185 °C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,11 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (dd, J 1,8, 12,4, 1H), 7,71 (t, J 8,7, 1H), 7,62 (d, J 8,7, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 2H), 0,74-0,67 (m, 2H). MS (m/z): 405,89 [$M+H-\text{Cl}$] $^+$.

Ejemplo 120

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

Se disolvió ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (300 mg, 2,09 mmol) en una mezcla de acetona y agua (15 ml y 1,5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se agregó lentamente cloroformiato de etilo (270 mg, 2,5 mmol) a esta mezcla y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. En esta etapa, se agregó azida de sodio (270 mg, 4,2 mmol) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con Et₂O, y se retiró el éter para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en dioxano, se agregó el intermediario **36** (240 mg, 0,89 mmol) y se reflujo durante 30 minutos. El procesamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (45:50) como eluyente formó el compuesto del título (200 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 244-247 °C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,49 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,06-0,96 (m, 2H), 0,82-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 409,06 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 121

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (100 mg) a partir del intermediario **50** (220 mg, 0,74 mmol) y 2,3-difluoroanilina (100 mg, 0,77 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 155-160 °C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,66 (s, 1H), 9,10 (d, J 2,2, 1H), 8,6 (dd, J 2,3, 8,6, 1H), 8,00 (d J 8,6, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,90-2,72 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,90-0,81 (m, 2H). MS (m/z): 407,22 [$M-H$] $^-$.

Ejemplo 122**6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)****nicotinamida:**

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (36 mg) a partir del intermediario **50** (150 mg, 0,46 mmol) y de la 2,6-difluoroanilina (61 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 192-194 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,52 (s, 1H), 9,11 (d, *J* 2,1, 1H), 8,58 (dd, *J* 2,1, 8,6, 1H), 8,02 (d, *J* 8,4, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,24 (t, *J* 8,12, 2H), 6,75 (s, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H).

Ejemplo 123***N*-{6-[4-cloro-5-ciclopropil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (21 mg) a partir de cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (52 mg, 0,36 mmol) y del intermediario **37** (100 mg, 0,36 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 144-149 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,37 (d, *J* 7,32, 1H), 7,77 (d, *J* 8,2, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H). MS (*m/z*): 425,95[*M-H*]⁻.

Ejemplo 124***N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2,6-difluorobenzamida:**

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (31 mg) a partir del intermediario **38** (150 mg, 0,55 mmol) y 2,6-difluoroanilina (98 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 279,7-281,2 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,54 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,31 (t, *J* 8,1, 2H), 6,67 (s, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (*m/z*): 409,90 [*M+H*]⁺.

Ejemplo 125***N*-{4-[5-(fluorometil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (110 mg) a partir de ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (165 mg, 1,15 mmol) y del

intermediario **39** (150 mg, 0,58 mmol) como un sólido blancuzco P.F.: 123,9-125,3 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,51 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,88 (d, *J* 8,9, 2H), 7,57 (d, *J* 8,9, 2H), 7,23 (d, *J* 2,6, 1H), 5,53 (d, *J* 48,04, 2H), 2,62 (s, 3H). MS (m/z): 382,86 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 126

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

Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó el compuesto del título (70 mg) a partir de ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (132 mg, 0,9 mmol) y del intermediario **40** (150 mg, 0,58 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 124-126 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,53 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,88 (d, *J* 8,8, 2H), 7,59 (d, *J* 8,8, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (t, *J* 52,9, 1H), 2,62 (s, 3H). MS (m/z): 400,58 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 127

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (21 mg) a partir del intermediario **28** (500 mg, 1,94 mmol) y ácido 2,6-dicloroisonicotínico (380 mg, 1,97 mmol) como un sólido amarillo. P.F.: 279,7-281,2 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,37 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,81 (dd, *J* 2, 12,1, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,66-0,54 (m, 4H). MS (m/z): 431,02 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 128

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (21 mg) a partir del intermediario **48** (500 mg, 1,94 mmol) y 2-cloro-6-fluoroanilina (380 mg, 1,97 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 148-152 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,51 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 10,7, 1H), 8,04 (d, *J* 8,1, 1H), 7,90 (t, *J* 7,8, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H). MS (m/z): 442,08 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 129

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (86 mg) a partir del intermediario **38** (100 mg, 0,37 mmol) y cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (72 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 148-152 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,55-2,46 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 395,04 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 130

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

Etapas- 1: Se disolvió el intermediario **35** (1g, 3,3 mmol) y acetoacetato de *t*-butilo (782 mg, 4,94 mmol) en xileno (3 ml) y se calentó a 145 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para obtener un sólido. El sólido formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para obtener la *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-3-oxobutanamida (1,0 g).

Etapas- 2: se mezcló *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-3-oxobutanamida (1g, 2,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (1,7 g, 14,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El procesamiento (AcOEt/H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (1:1) como eluyente formó *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (0,7 g).

Etapas-3: se disolvió la *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (700 mg, 1,6 mmol) y acetato de formamidina (282 mg, 2,7 mmol) en etanol y se agregó NaOEt (120 mg, 3,4 mmol). La mezcla anterior se reflujo durante 3 horas. Se extrajo el etanol en un rotavapor y se procesó (H₂O/ AcOEt) para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por columna en un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (35:65) como eluyente para obtener el compuesto del título (34 mg) como un sólido amarillo pálido. P.F.: 147-150 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,73

(d, J 9,9, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 424,09 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (26 mg) a partir del intermediario **33** (100 mg, 0,37 mmol) y del intermediario **61** (72 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 72-76 °C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,85 (s, 1H), 7,89 (d, J 11,4, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,36 (t, J 7,8, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 2H). 444,18 $[M+H]^+$

Ejemplo 132

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

Siguiendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (26 mg) a partir del intermediario **33** (100 mg, 0,37 mmol) y ácido 4-metiloxazol-5-carboxílico (70 mg, 0,55 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 148-150 °C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,0 (d, J 12,6, 1H), 7,77 (d, J 8,4, 1H), 7,63 (t, J 8,8, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,80-0,71 (m, 2H). MS (m/z): 395,04 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133

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

Etapas: el intermediario **38** (1,1 g, 4,08 mmol) y acetoacetato de *t*-butilo (1,29 g, 8,17 mmol) se disolvieron en xileno (2,9 ml) y se calentaron a 145 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para obtener un sólido. El sólido formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para obtener *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-3-oxobutanamida (445 mg).

Etapas-2: se mezcló la *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-3-oxobutanamida (445 mg, 1,3 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (859 mg, 7,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El procesamiento (AcOEt/H₂O) seguido de purificación sobre un gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (1:1) como eluyente formó la *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (0,3 g).

Etapas-3: se disolvió la *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (0,3 g, 0,78 mmol) y acetato de formamida (98 mg, 0,94 mmol) en etanol y se agregó NaOEt (60 mg, 0,94 mmol). La mezcla anterior se reflujo durante 3 horas. Se extrajo el etanol en rotavapor y se procesó (H₂O/ AcOEt) para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por columna con gel de sílice de malla 60-120 usando AcOEt y éter de petróleo (1:1) como eluyente para obtener el compuesto del título (12 mg) como un sólido marrón. P.F.: 201-203 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,29 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 2H). MS (m/z): 389,93 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 134

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

Seguendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (17 mg) a partir del intermediario **48** (120 mg, 0,41 mmol) y 4-metilpirimidin-5-amina (50 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 150-152 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,52 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* 1,6, 10,7, 1H), 8,04 (d, *J* 8,1, 1H), 7,91 (t, *J* 7,7, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 2H). MS (m/z): 406,03 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 135

***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:**

Seguendo el procedimiento general 2, se preparó el compuesto del título (60 mg) a partir del intermediario **65** (90 mg, 0,36 mmol) y del ácido 2,6-difluorobenzoico (120 mg, 0,76 mmol) como un sólido blanco. P.F.: 168-171 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,28 (s, 0,64H), 11,26 (s, 0,36H), 7,92 (d, *J* 12,4, 0,64H), 7,85 (d, *J* 12,4, 0,36H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,29 (t, *J* 8,2, 1,28H),

7,19 (t, J 8,2, 0,72H), 7,00 (t, J 53,3, 0,36H), 6,97 (t, J 53,3, 0,64H), 6,57 (s, 0,36H), 6,38 (s, 0,64H), 2,0-1,94 (m, 0,36H), 1,64-1,56 (m, 0,64H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H). MS (m/z): 408,20 $[M+H]^+$.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante numerosos ensayos biológicos/farmacológicos. A continuación, se ejemplifica el ensayo biológico/farmacológico que se puede llevar a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En forma similar, los compuestos de la presente invención también se pueden evaluar usando otros ensayos, tales como la estimación de citoquinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, TNF alfa, interferón gamma, etc.) en células Jurkat así como también en células PBMC humanas. Los compuestos de la invención también se pueden evaluar en varios modelos animales para establecer el diverso potencial terapéutico de los compuestos de esta invención.

1. ENSAYOS DE INHIBICIÓN DE LOS CANALES CRAC IN-VITRO

1A. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LOS CANALES CRAC IN-VITRO EN CÉLULAS JURKAT

La inhibición de los canales CRAC se determinó siguiendo la liberación del calcio endoplasmático inducida por tapsigargina (Sigma, Cat # T9033) en células Jurkat (véase Yasurio Yonetoky y col., *Bio. & Med Chem.* 14 (2006) 4750-4760). Las células se centrifugaron y re-suspendieron en volúmenes iguales de solución de carga con tampón Hanks libre de Ca^{2+} y Mg^{2+} y colorante Fluo-8 NW (ABD Bioquest, Inc., Sunnyvale, CA) a 2×10^5 células/100 μ l/cavidad en placa negra de 96 cavidades. La placa se incubó a 37 °C/5% de CO_2 durante 30 minutos, seguido de la incubación de 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. Los compuestos de ensayo (soluciones madre en DMSO diluidas en tampón Hanks libre de Ca^{2+} y Mg^{2+}) a las concentraciones deseadas se agregaron a las cavidades y se incubaron durante 15 minutos. Se agregó tapsigargina (concentración final de 1 μ M) a las cavidades y se incubó durante 15 minutos para inhibir la bomba de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarco-endoplasmático, reduciendo de esta manera el calcio endoplasmático y elevando las concentraciones de calcio citosólico. Se inició la entrada de calcio por vaciado de depósitos al agregar Ca^{2+} extracelular a una concentración final de 1,8 mM. Se monitoreó la fluorescencia

durante 5 minutos, mediante un lector de placas (BMG Labtech., Alemania) con excitación a 485 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Se determinó la IC₅₀ para cada compuesto sobre la base del porcentaje de inhibición del influjo del calcio inducido por tapsigargina en las células. Los resultados se enuncian en la Tabla 1A.

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

Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)	Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)
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
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

Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)	Compuesto	% de inhibición (1 uM)	IC50 (nM)
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	-
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	-			

1B. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LOS CANALES CRAC IN-VITRO EN UNA LÍNEA CELULAR CANCEROSA NCI-H460

La inhibición de los canales CRAC se determinó siguiendo la liberación del calcio endoplasmático inducida por tapsigargina (Sigma, Cat # T9033) en células NCI-H460 (National Centre For Cell Science (NCCS), Pune).

Las células (30.000 por cavidad) se colocaron en placas toda la noche en medio RPMI completo. El medio se sustituyó con solución de carga con tampón Hanks libre de Ca^{2+} y Mg^{2+} y colorante Fluo-8 NW (ABD Bioquest, Inc., Sunnyvale, CA) en una placa negra de 96 cavidades. La placa se incubó a 37 °C/5% de CO_2 durante 30 minutos, seguida de la incubación durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. Los compuestos de ensayo (soluciones madre en DMSO diluidas en tampón Hanks libre de Ca^{2+} y Mg^{2+}) a las concentraciones deseadas se agregaron a las cavidades y se incubaron durante 15 minutos. Se agregó tapsigargina (concentración final de 1 μM) a las cavidades y se incubó durante 15 minutos para inhibir la bomba de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarco-endoplasmático, reduciendo de esta manera el calcio endoplasmático y elevando las concentraciones de calcio citosólico. Se inició la entrada de calcio por vaciado de depósitos al agregar Ca^{2+} extracelular a una concentración final de 2,5 mM. Se monitoreó la fluorescencia durante 30 minutos mediante un lector de placas (BMG Labtech., Alemania) con excitación a 485 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Se determinó la IC_{50} para cada compuesto sobre la base del porcentaje de inhibición del influjo del calcio inducido por tapsigargina en las células. Los resultados se enuncian en la Tabla 2.

1C. ENSAYO DE PROLIFERACIÓN CELULAR IN-VITRO EN LÍNEA CELULAR CANCEROSA NCI-H460 (Actividad Anticáncer)

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo usando medio suplementado con FBS al 10%. Las células se sembraron a una concentración de 5000 células/cavidad en una placa de 96 cavidades. Se agregó el compuesto de ensayo en un rango de concentraciones entre 0,01 y 10000 nM después de 24 horas. El crecimiento se evaluó usando la prueba de reducción del colorante bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) a la hora 0 (antes de la adición del compuesto de ensayo) y 48 horas después de la adición del compuesto de ensayo. Se leyó la absorbancia en un Fluostar Optima (BMG

Labtech, Alemania) a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Se determinó la IC₅₀ para cada compuesto sobre la base del porcentaje de inhibición atribuido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Los resultados se proporcionan en la Tabla 2.

Para los métodos de ensayo de proliferación celular, véase, por ejemplo, Mosmann. T., *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63, (1983).

Tabla 2

Compuesto	Ensayo de Ca en células NCI-H460		Ensayo en línea celular NCI-H460	
	% de inhibición en 1µM	IC 50 nM	% de inhibición en 10µM	G1 50 nM
Ejemplo 1	93,18	-	31	-
Ejemplo 2	100	-	-	197,3
Ejemplo 6	85,96	-	35	-
Ejemplo 9	86,85	-	14	-
Ejemplo 21	-	-	41	-
Ejemplo 52	78,23	-	34	-
Ejemplo 53	84,58	-	22	-
Ejemplo 55	100	-	-	613,4
Ejemplo 90	-	-	90,73	304,9
Ejemplo 91	-	-	92,71	1365
Ejemplo 92	-	-	100	-

2. Inhibición *in vitro* de la liberación de Citoquinas en Células Jurkat, Células de la Sangre Humana Completa y Células Mononucleares Periféricas de la Sangre (PBMC).

La inhibición de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-5 y TNF α se determinó tal como se describe a continuación.

a. Inhibición de IL-2 en células Jurkat: Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos. La liberación de

citoquinas se indujo mediante la adición de Concanavalina A (25 µg/ml) + Miristato Acetato de Forbol (50 ng/ml) para IL-2 y TNFα o con Fitohemaglutinina (5 µg/ml) para IL-4 y IL-5 y se incubaron a 37 °C en una atmósfera que contenía 95% de CO₂. El sobrenadante se recogió después de 20 horas (IL-2 y TNFα) o 48 horas (IL-4 y IL-5) para la estimación de las citoquinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de IC₅₀ para cada compuesto se determinaron sobre la base del porcentaje de inhibición atribuido al compuesto de ensayo en comparación con el control.

b. Inhibición de la liberación de citoquinas en Sangre Humana Completa (HWB, del inglés *Human Whole Blood*): La HWB extraída en forma reciente se diluyó con medio RPMI (1:4,5) y se agregó a una placa de 96 cavidades. Las cavidades se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos. La liberación de citoquinas se indujo mediante la adición de Concanavalina A (25 µg/ml) + Miristato Acetato de Forbol (50 ng/ml) para IL-2 y TNFα o con Fitohemaglutinina (5 µg/ml) para IL-4 y IL-5 y se incubaron a 37 °C en una atmósfera que contenía 95% de CO₂. El sobrenadante se recogió después de 20 horas (IL-2 y TNFα) o 48 horas (IL-4 y IL-5) para la estimación de las citoquinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de IC₅₀ para cada compuesto se determinaron sobre la base del porcentaje de inhibición atribuido al compuesto de ensayo en comparación con el control.

c. Inhibición de la liberación de citoquinas en Células Mononucleares Periféricas de la Sangre (PBMC, del inglés *Peripheral Blood Mononuclear Cells*): Se aislaron PBMC de HWB extraída en forma reciente, mediante gradiente de densidad, usando Histopaque y se sembraron en una placa de 96 cavidades. Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos. La liberación de citoquinas se indujo mediante la adición de Concanavalina A (25 µg/ml) + Miristato Acetato de Forbol (50 ng/ml) para IL-2 y TNFα o con Fitohemaglutinina (5 µg/ml) para IL-4 y IL-5 y se incubaron a 37 °C en una atmósfera que contenía 95% de CO₂. El sobrenadante se recogió después de 20 horas (IL-2 y TNFα) o 48 horas (IL-4 y IL-5) para la estimación de las citoquinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de IC₅₀ para cada compuesto se determinaron sobre la base del porcentaje de inhibición atribuido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Los resultados son los que se enuncian en la Tabla 3.

Tabla 3

Compues to	Valores de IC 50 en nM								
	Jurk at	Sangre Humana Completa				PBMC			
	IL-2	IL-2	TNF α	IL-5	IL-4	IL-2	TNFα	IL-5	IL-4

Prednisolona	35,48	77,25	-	-	-	3,72	-	-	-
Ejemplo 1	-	338,5	1078	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 28	-	600,4		46,28		54,27		197,5	
Ejemplo 49	-	198,6	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 53	-	273,7	125,4	61,83		21,33	121,1	146,2	79,92
Ejemplo 56	-	78,44	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 78	-	34,71	-	-	-	148,7	-	-	-
Ejemplo 82	-	38,25	-	-	-	24,61	-	-	-
Ejemplo 83	57,90	132,4	546,1	-	-	15,69	86,82		352,5
Ejemplo 88	-	229,3	-	-	260,2	-	-	-	-
Ejemplo 93	140,40	65,10	147,9	172,9	141,8	52,90	66,80	139,6	264,2
Ejemplo 100	-	77,81	-	56,42	256	31,42	-	-	-
Ejemplo 104	57,46	96,09	581,8	-	-	66,66	21,08	-	-
Ejemplo 106	60,47	83,59	-	-	-	11,50	104,6	-	-
Ejemplo 108	-	138	38,41	19,79	142,7	17,5	16,5	20,65	55,83

Ejemplo 111	-	82,76	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 143	-	480,4	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 144	60,80	243,4	338,4	-	654,6	141,6	53,23	-	2338
Ejemplo 156		131,1	-	-	-	39,0	-	-	-

Ejemplo I: Evaluación de la utilidad de los moduladores de los canales CRAC en diversos trastornos antiinflamatorios y autoinmunes usando modelos animales *in vivo*

i. Hepatitis inducida por Concanavalina (Con) A indujo en ratones hembras Balb/C: Con frecuencia, la Con A se usa para preparar animales experimentales con altos niveles de linfocitos T citotóxicos, debido a que estas células participan en el desarrollo de las infecciones virales en los humanos. En este modelo, los animales recibieron los compuestos de ensayo por vía oral 1 hora antes de la administración intravenosa de Con A. Se tomaron muestras de sangre después de 24 horas para la determinación de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT, por sus siglas en idioma inglés) y la transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT) en el suero.

Los resultados indicaron una reducción >85% de las SGOT y SGPT en suero, ante la administración del compuesto de ensayo (ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal.

ii. El TNCB indujo hipersensibilidad por contacto en ratones hembras Balb/c: La hipersensibilidad por contacto es un ensayo *in vivo* simple de la función inmunitaria mediada por células. En este procedimiento, la exposición de las células epidérmicas a haptenos exógenos genera una reacción hipersensible de tipo retardada que se puede medir y cuantificar. En pocas palabras, se aplicó una solución de TNCB al 7% a la región abdominal de ratones Balb/c de 8 semanas de

vida. Se midió el espesor de la oreja 7 días después de la sensibilización con TNCB. Los compuestos se administraron por vía oral, seguido de una aplicación de TNCB al 1% dentro y fuera de los pabellones auriculares. El espesor de la oreja se midió 24 horas después de la prueba con TNCB.

Los datos demostraron una reducción >70% en la inflamación de la oreja ante la administración del compuesto de ensayo (ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal.

iii. Hipersensibilidad de tipo retardada en pata hinchada trasera de ratones machos Balb/c: Las respuestas a la hinchazón de pata por hipersensibilidad de tipo retardada (DTH, del inglés *Delayed Type Hypersensitivity*) pueden ser usadas para seguir la actividad de las moléculas inmunosupresoras y/o de las células T supresoras *in vivo*. Los ratones recibieron inyecciones de antígeno (BSA metilado) por vía intradérmica (en la base de la cola) el día 0 y el día 7. Los compuestos se administraron una vez al día, desde el día 0 hasta el día 10. Se inyectó BSA metilado en la pata hinchada trasera derecha de los animales el día 10. Se determinó la diferencia en peso inducida por el antígeno al pesar las extremidades inferiores derechas e izquierdas, 24 horas después de la inyección de BSA metilado (día 11).

El tratamiento diario con el compuesto de ensayo (ejemplo 69) a 10 mg/kg generó una reducción >40% en la inflamación en la pata, inducida por antígeno, en los ratones.

iv. Asma inducida por OVA en cobayos: La eosinofilia pulmonar y la remodelación de las vías respiratorias junto con el control neural alterado del tono de las vías respiratorias y la descamación del epitelio de las vías respiratorias contribuye a la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR, del inglés *Airway Hyper-Responsiveness*) en el asma. Para determinar la reducción de los eosinófilos, los animales se sensibilizaron con OVA el día 0, el día 7 y el día 14, seguido de otra ronda (0,1% p/v) a través de la inhalación el día 19 y el día 20. Los compuestos se administraron oralmente 1 hora antes de la prueba con OVA (0,3%). El fluido BAL se recogió el día 22 para el recuento diferencial y la estimación de citoquinas. Para determinar el cambio en los parámetros respiratorios, los animales se sometieron a pletismografía de todo el cuerpo inmediatamente después de la prueba con OVA. Los resultados indicaron una reducción de 70% en los eosinófilos en la sangre, junto con una mejoría

concurrente en la respiración ante la administración del compuesto de ensayo (Ejemplo 69) a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal.

v. Artritis inducida por colágeno en ratones machos DBA/1 Ola HSD:

La artritis inducida por colágeno en modelos roedores ha sido ampliamente usada para ilustrar y entender el desarrollo de la enfermedad, además de servir como sustituto para la validación de objetivos terapéuticos para la artritis reumatoide humana. Los ratones se anestesiaron con Isoflurano y recibieron 150 μ l de colágeno Tipo II bovino en inyecciones de adyuvante completo de Freund (día 0 y día 21). El tratamiento comenzó el día de estudio 0 y continuó una vez al día, todos los días (1 vez al día por vía oral). A partir del día 18, se otorgaron puntajes clínicos para cada una de las patas (delantera derecha, delantera izquierda, trasera derecha, trasera izquierda) continuando hasta el día del sacrificio (día 34). La administración diaria del compuesto de ensayo (Ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal alivió los síntomas de la artritis, el avance de la enfermedad, y redujo la incidencia en un 30%, en comparación con los animales control.

Otros modelos *in vivo*, en donde se puede evaluar el efecto de los moduladores de los canales CRAC en varios trastornos antiinflamatorios y autoinmunes incluyen la

Encefalomiелitis Autoinmune Experimental Crónica en ratones C57/Bl6J: La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central y es ampliamente usada como modelo animal de la Esclerosis Múltiple. Los animales reciben toxina pertussis mediante administración intravenosa y glicoproteína oligodendrocitaria de la mielina (MOG, del inglés *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*) por vía subcutánea, el día 0. El tratamiento comienza el día 0 y continúa hasta el sacrificio. El desarrollo de EAE se observa entre el día 9 y el día 42. Al término del período de tratamiento, los animales son sacrificados para realizar el análisis histopatológico, así como también la estimación de las citoquinas en el plasma.

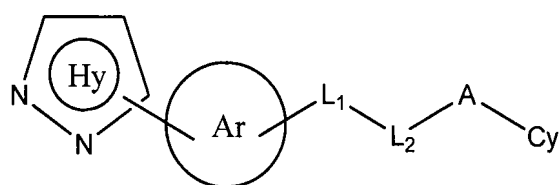
Si bien la invención ha sido descrita en la presente con referencia a realizaciones particulares, ha de entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y de las aplicaciones de la presente invención. Por consiguiente, ha de entenderse que se pueden realizar numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que se pueden disponer otros

órdenes sin alejarse del espíritu y el alcance de la presente invención, tal como se describe en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

Todas las publicaciones y patentes y/o solicitudes de patentes citadas en esta solicitud se incorporan a la presente como referencia, como si cada publicación o solicitud de patente individual estuviera específica e individualmente incorporada la presente como referencia.

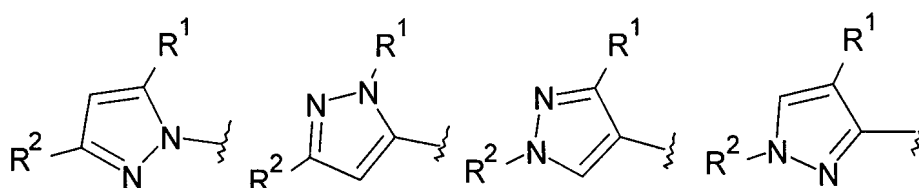
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



(I)

o un tautómero, una prodroga, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Hy representa



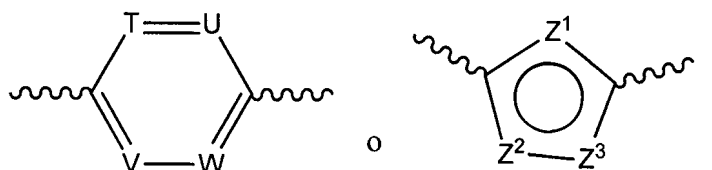
;

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, con la salvedad que;

- 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;

el anillo Ar representa:



T, U, V y W son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a y N;

Z¹, Z² y Z³ son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a, CR^aR^b, O, S y -NR^a, con la salvedad que, por lo menos, uno de Z¹, Z² y Z³ representa O, S o -NR^a;

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 un grupo cicloalquilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, grupo heterociclilo 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, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno 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 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, 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;

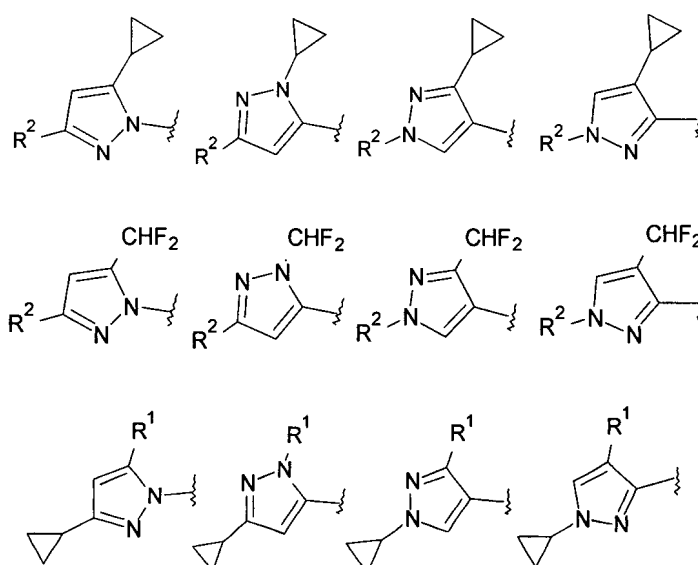
en cada ocurrencia de Y, este se selecciona entre O, S y $-NR^a$; y

en cada ocurrencia de q, de manera independiente, este representa 0, 1 ó 2;

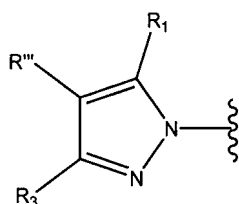
con la salvedad que el compuesto de la fórmula (I) no incluye a

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-(difluorometil)-5-metil-1H-Pirazol-3-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-metil-4-nitro-1H-Pirazol-5-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-Isoxazolcarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3-(2-metoxifenil)-5-Isoxazol carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-Ciclopropanocarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-Piridinacarboxamida; N-[4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-Piridina carboxamida o N-bencil-6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-amina.

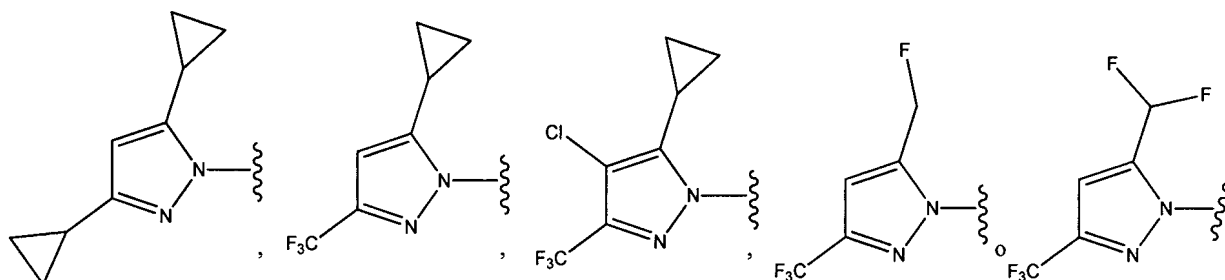
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Hy se selecciona entre



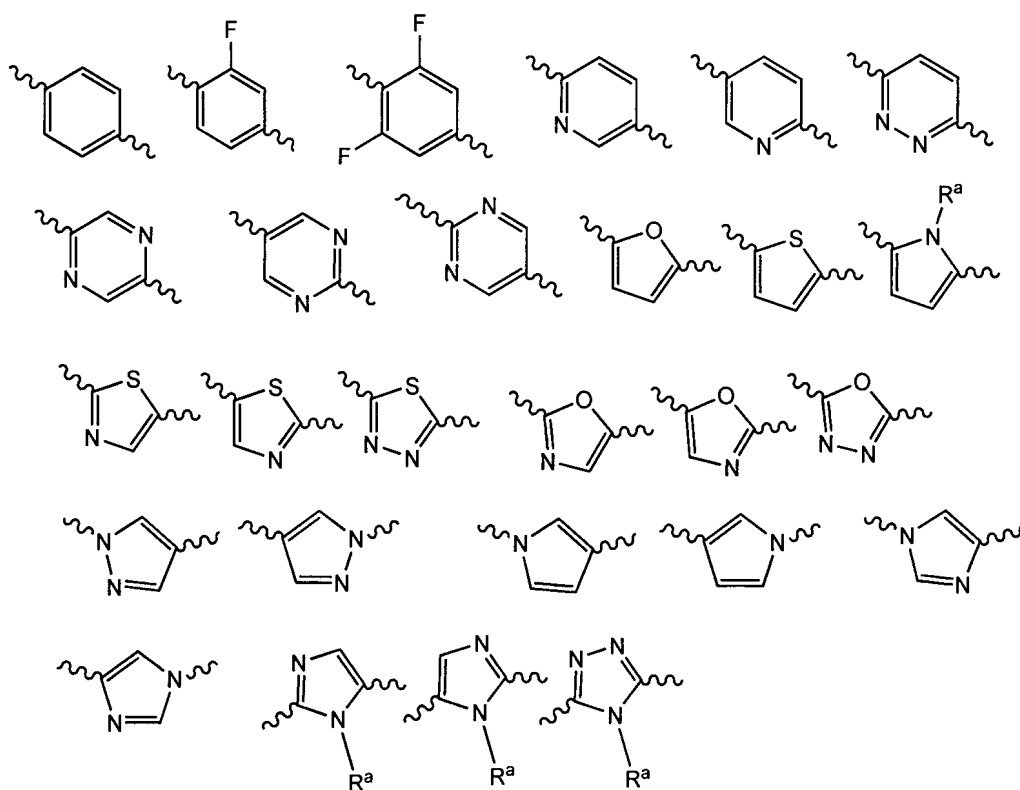
3. Un compuesto de la reivindicación 2, en donde Hy es



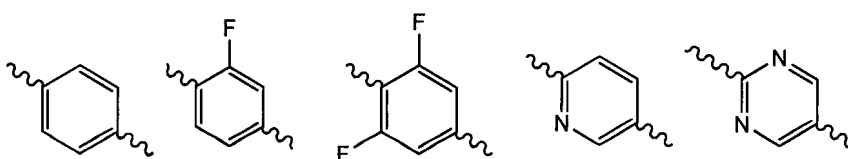
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde Hy es



5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona entre



6. Un compuesto de la reivindicación 5, en donde Ar se selecciona entre



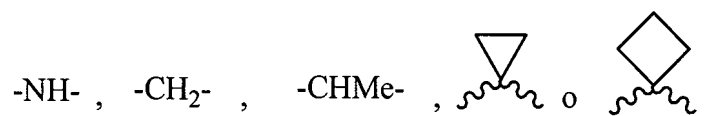
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_q-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ o $\text{S}(=\text{O})_q\text{NH}-$ $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

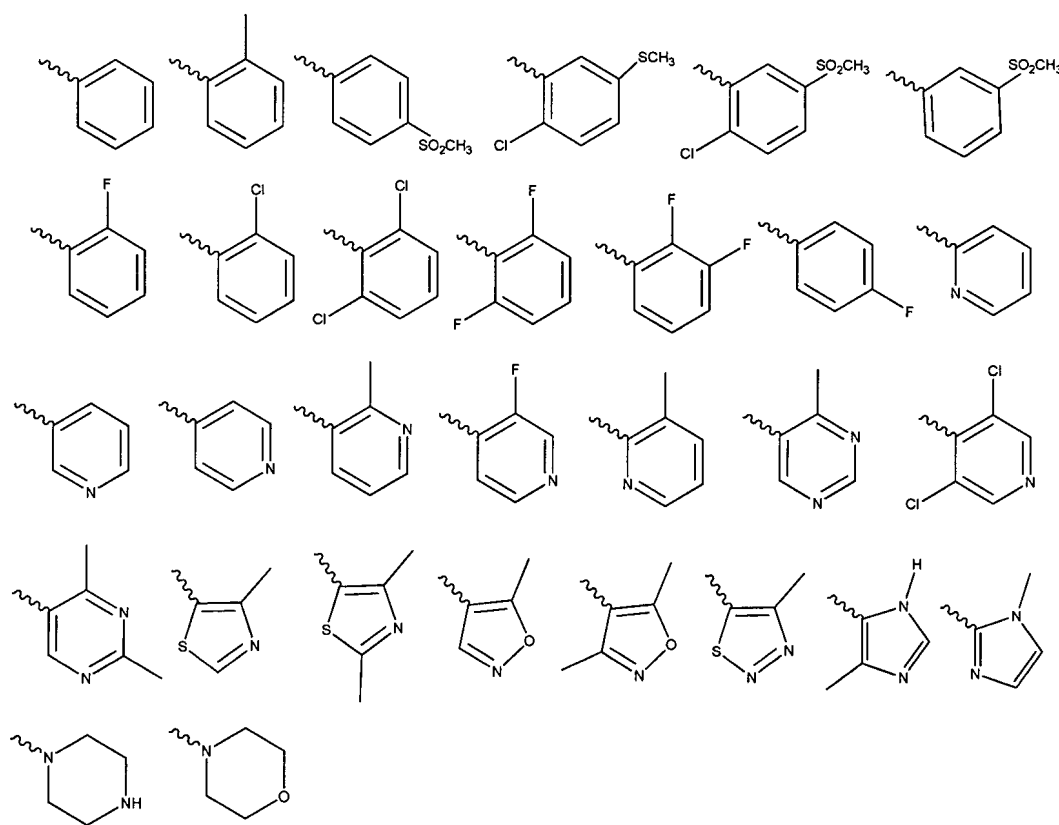
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde A se encuentra ausente o se selecciona entre $-(\text{CR}'\text{R}'')$ o $-\text{NR}^a$.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, en donde A es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CHMe}-$, $-(\text{CR}'\text{R}'')$, en donde R' y R'' están juntos 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 son los mismos o son diferentes y son seleccionados entre O, NR^a y S.

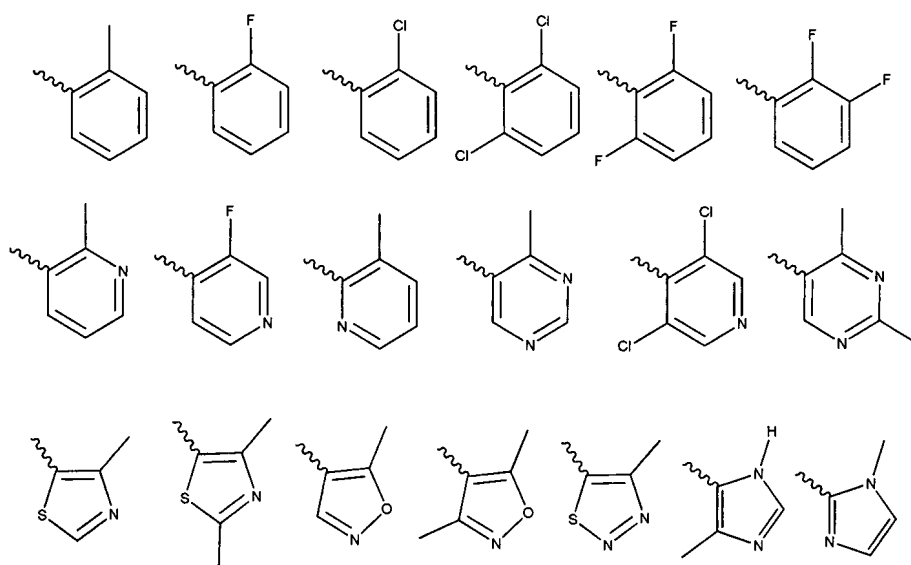
11. Un compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en donde A es



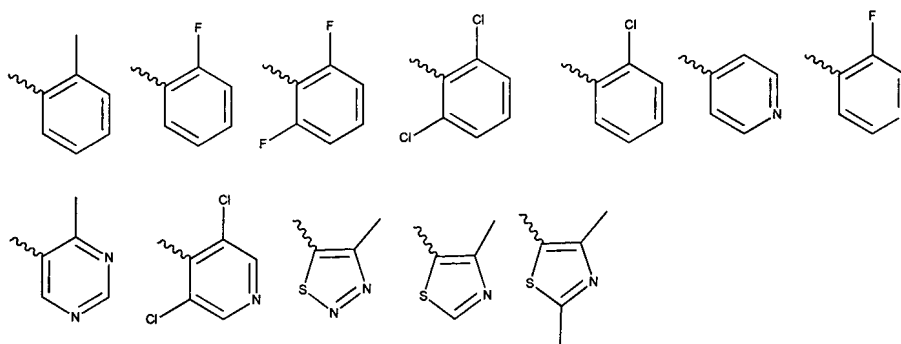
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Cy es



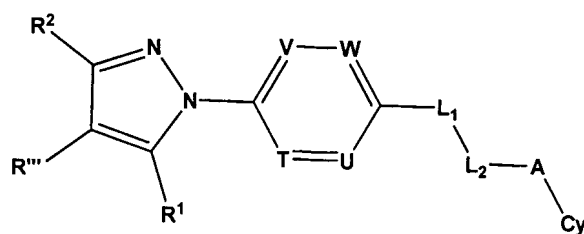
13. Un compuesto de la reivindicación 12, en donde Cy se selecciona entre



14. Un compuesto de la reivindicación 12 ó 13, en donde Cy se selecciona entre



15. Un compuesto de la fórmula (IA)



(IA)

o un tautómero, una prodroga, 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_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , cicloalquilo $C_{(3-5)}$ sustituido o sin sustituir, CH_2-OR^a , $CH_2-NR^aR^b$, CN y $COOH$ con la salvedad que;

- ambos R^1 y R^2 al mismo tiempo no representan CF_3 ,
- ambos R^1 y R^2 al mismo tiempo no representan CH_3 ,
- cuando R^1 es CF_3 entonces R^2 no es CH_3 y
- cuando R^1 es CH_3 entonces R^2 no es CF_3 ;

T, U, V y W son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a y N;

L_1 y L_2 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 $-NR^a$;

en cada ocurrencia de R' y R'' , estos 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 son 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 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, 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, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo 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, 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, 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 ó 2, con la salvedad que el compuesto de la fórmula (I) no incluye

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-(difluorometil)-5-metil-1H-Pirazol-3-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] fenil]-1-metil-4-nitro-1H-Pirazol-5-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-Isaxazolcarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3-(2-metoxifenil)- 5-Isaxazol carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil] -Ciclopropanocarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] fenil]-3-Piridincarboxamida; N-[4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] fenil]- 3-Piridina carboxamida; o N-bencil-6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il) piridazin-3-amina.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde

L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(O)-; y

Cy se selecciona entre grupo arilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, y grupo heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde ambos R¹ y R² representan ciclopropilo.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde uno de R¹ y R² es CF₃ y el otro es, de manera independiente, ciclopropilo, CH₂F o CHF₂.

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde T, U, V, y W son de manera independiente CH, CF o N.

20. Un compuesto de la reivindicación 19, en donde T es CF o N y cada uno de U, V y W es CH.

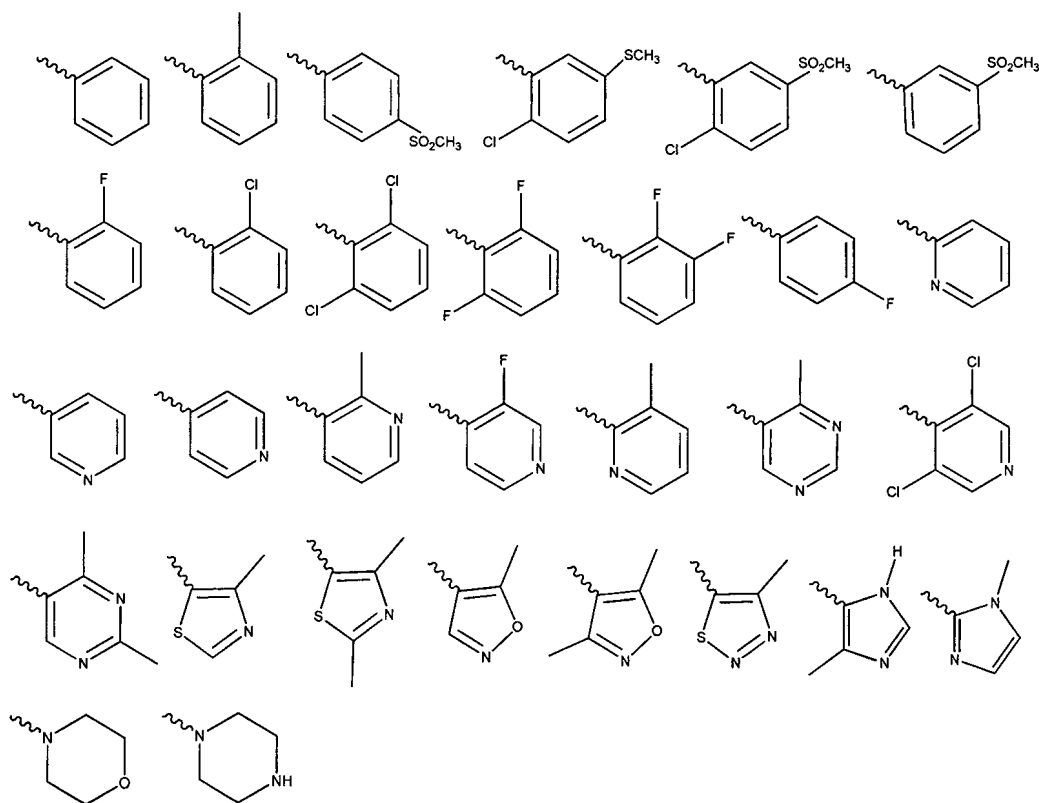
21. Un compuesto de la reivindicación 19, en donde cada uno de T y V es, de manera independiente, CF o N y cada uno de U y W es CH.

22. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(=O)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=O)NH- o -NH-CH₂-;

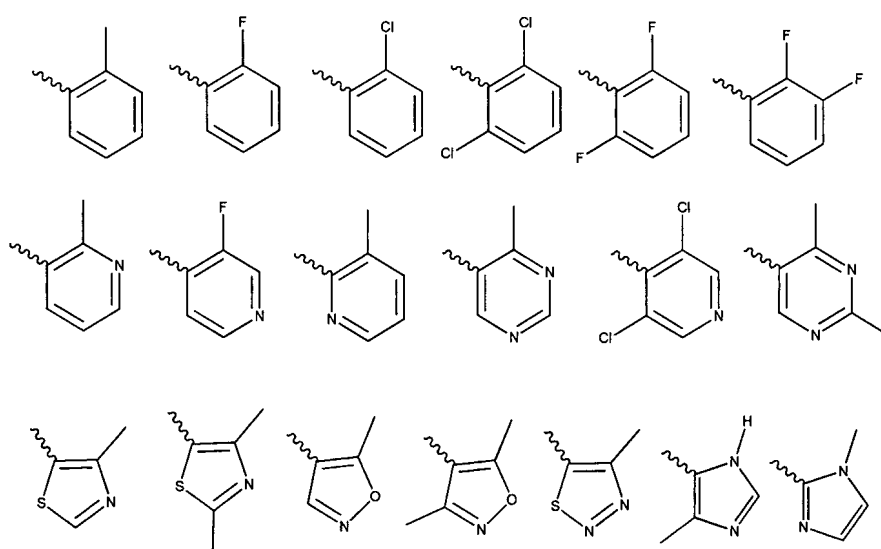
23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde A se encuentra ausente, es -NH- o -CH₂-.

24. Un compuesto de la reivindicación 23, en donde A es -CH₂-.

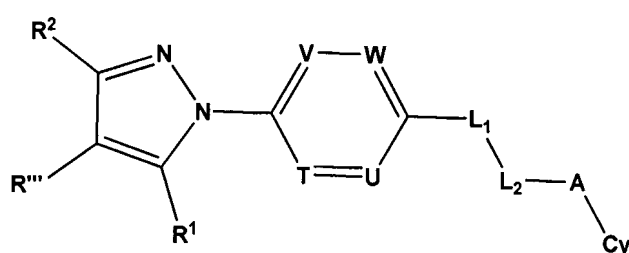
25. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde Cy se selecciona entre



26. Un compuesto de la reivindicación 15 ó 16, en donde Cy se selecciona entre



27. Un compuesto de la fórmula



(IA-III)

o un tautómero, una prodroga, 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 o ciclopropilo, con la salvedad que ambos R^1 y R^2 al mismo tiempo no representan CF_3 ;

T y V son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CF y N;

cada uno de U y V es CR^a ;

L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_q-$, $-\text{C}(=\text{X})\text{NH}-$, o $-\text{S}(=\text{O})_q\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{CR}'\text{R}''-$;

A se encuentra ausente o es seleccionado entre $-(\text{CR}'\text{R}'')$ - y $-\text{NR}^a$;

en cada ocurrencia de R' y R'' , estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno o grupo alquilo $\text{C}_{(1-6)}$ 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;

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

Cy se selecciona entre grupo heterociclilo 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, 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, heterocicliclilalquilo 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;

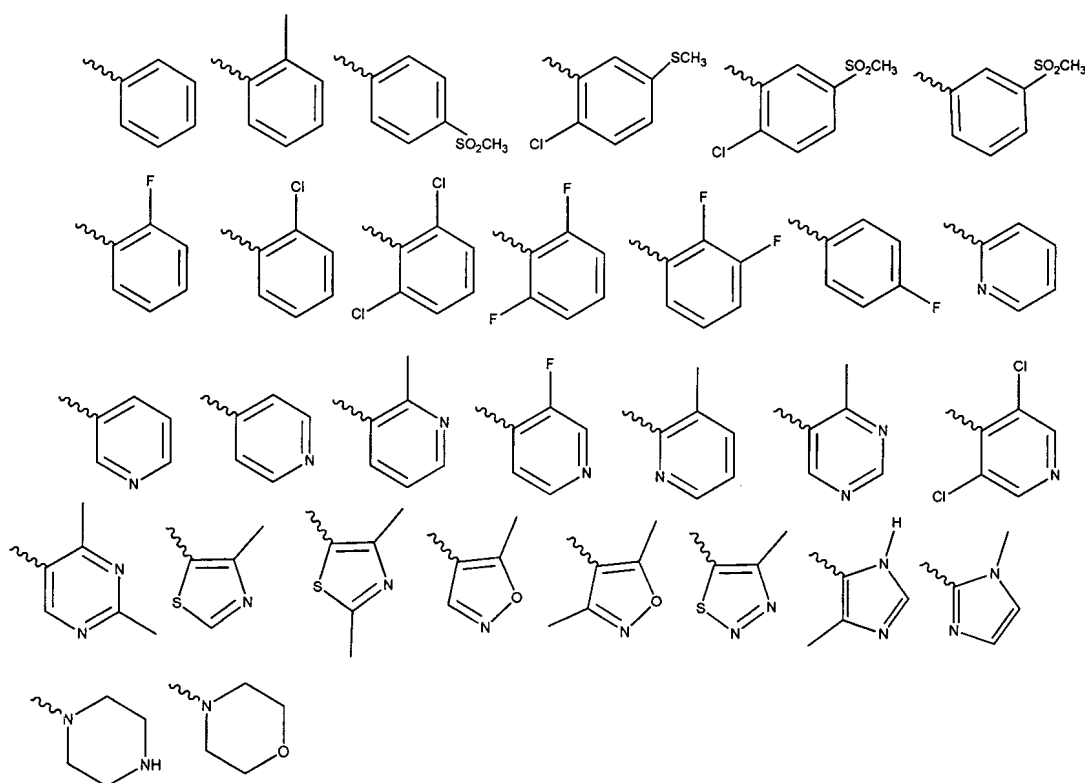
en cada ocurrencia de R^c y R^d , estos pueden ser los mismos o ser diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterocicliclilalquilo 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

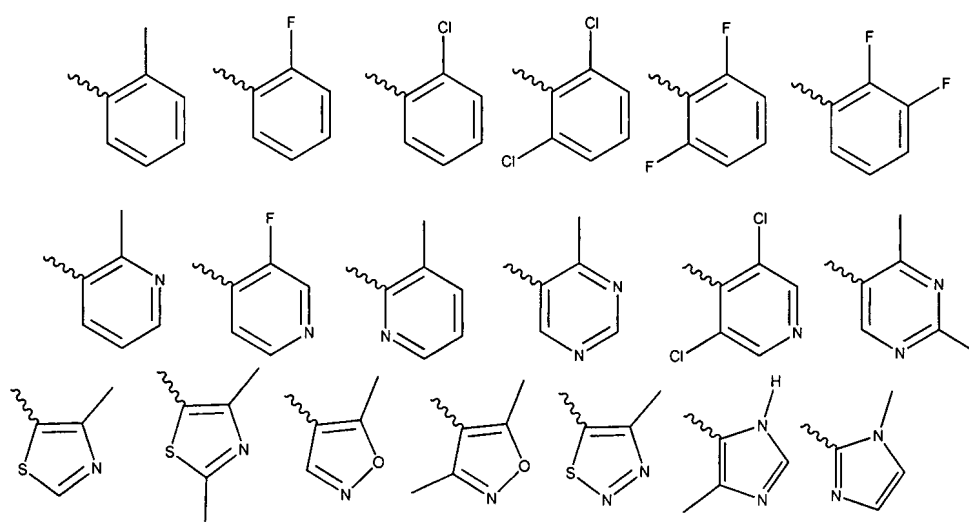
en cada ocurrencia de q, este de manera independiente representa 0, 1 ó 2.

28. Un compuesto de la reivindicación 27, en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es ciclopropilo.

29. Un compuesto de la reivindicación 27, en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es CH_2F , CHF_2 .
30. Un compuesto de la reivindicación 27, en donde ambos R^1 y R^2 representan ciclopropilo.
31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde T es CF o N.
32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde U, V, W son CH, CF o N.
33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-32, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-NH-C(=O)-$, $C(=O)NH-$ o $-NH-CH_2-$.
34. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-33, en donde A se encuentra ausente o es $-NH-$ o $-CH_2-$.
35. Un compuesto de la reivindicación 34, en donde A se encuentra ausente.
36. Un compuesto de la reivindicación 34, en donde A es $-CH_2-$.
37. Un compuesto de la reivindicación 34, en donde A es $-NH-$.
38. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-37, en donde Cy se selecciona entre



39. Un compuesto de la reivindicación 38, en donde Cy es



40. 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-(metilsulfonil)benzamida;

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

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

Clorhidrato 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;
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;
Diclorhidrato 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]-3-fluoroisonicotinamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida;
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2,4-dimetil pirimidin-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]-*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;
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-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-metilisoxazol-4-carboxamida;
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3,5-dimetilisoxazol-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-metilpirimidin-5-carboxamida;
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-*N*,4-dimetilpirimidin-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;
1-{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-1-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-metilpirimidin-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;

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;

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-ciclopropilo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-4-metilpirimidin-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-metiloxazol-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-ciclopropilo-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida;

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

41. Un método para modular la actividad de un canal de calcio operado por depósitos (SOC, por sus siglas en idioma inglés) que comprende poner en contacto el complejo de canales de SOC, o una porción del mismo, con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

42. Un método para modular la actividad de un canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC, por sus siglas en idioma inglés) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero, un compuesto de una cualquiera de las

reivindicaciones 1-40, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 modula la actividad del CRAC en un mamífero.

43. Un método para inhibir la activación de la entrada de calcio operada por depósitos (SOCE, por sus siglas en idioma inglés) del factor nuclear de las células T activadas (NFAT, por sus siglas en idioma inglés) en un mamífero que comprende administrar al mamífero un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 inhibe la activación de SOCE de la NFAT en un mamífero.

44. Un método para disminuir la liberación de citoquinas por la inhibición de la activación de SOCE de la NFAT en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 disminuye la liberación de citoquinas en un mamífero.

45. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una condición que se beneficiaría de la modulación del canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC).

46. Un método para inhibir la activación de las células inmunitarias que comprende administrar a una célula inmunitaria un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

47. Un método para inhibir la proliferación de las células T y/o las células B en respuesta a un antígeno, que comprende administrar a una célula T y/o a una célula B, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55.

48. Un método para inhibir la producción de citoquinas en una célula, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

49. El método de la reivindicación 48, en donde la citoquina se selecciona entre IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF α y las combinaciones de las mismas.

50. Un método para modular un canal iónico en una célula, en donde el canal iónico está involucrado en la activación de las células inmunitarias, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

51. El método de la reivindicación 50, en donde el canal iónico es un canal Ca²⁺ activado por la liberación de calcio (CRAC).

52. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

53. La composición farmacéutica de la reivindicación 67, la que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes anti-inflamatorios, los agentes inmunosupresores, los esteroides, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, los antihistamínicos, los analgésicos y las mezclas adecuadas de los mismos.

54. Un método para tratar el cáncer que comprende la etapa de administrar en un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

55. Un método para reducir la inflamación en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar en un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

56. Un método para tratar un trastorno autoinmune que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

57. El método de la reivindicación 56, en donde el trastorno autoinmune es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la enfermedad del intestino irritable, la rinitis alérgica, el asma, la esclerosis múltiple, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis, la colitis ulcerativa, la artritis, las enfermedades de los huesos asociadas con un incremento de la resorción ósea o una enfermedad obstructiva de las vías aéreas.

58. El método de la reivindicación 56, en donde el trastorno autoinmune es la artritis reumatoide.

59. El método de la reivindicación 56, en donde el trastorno autoinmune es la esclerosis múltiple.

60. El método de la reivindicación 56, donde el trastorno autoinmune es el asma.

61. Un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC), que comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

62. Un método de la reivindicación 61, que además comprende el paso de administrar simultánea o secuencialmente a un sujeto que lo necesita, al menos otro agente anti-inflamatorio, otro agente inmunosupresor, otro esteroide,

otro agente anti-inflamatorio no esteroide, otro antihistamínico, otro analgésico o una mezcla de los mismos.

63. Un método de la reivindicación 61, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección asociado con los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC) es una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario, una enfermedad o un trastorno que involucra la inflamación, una enfermedad o un trastorno hepático o una enfermedad o un trastorno renal.

64. Un método de la reivindicación 61, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección asociado con los canales CRAC se selecciona entre:

la inflamación, la glomerulonefritis, la uveítis, las enfermedades o trastornos hepáticos, las enfermedades o trastornos renales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria, la vasculitis, la dermatitis, la osteoartritis, la enfermedad muscular inflamatoria, la rinitis alérgica, la vaginitis, la cistitis intersticial, la escleroderma, la osteoporosis, el eczema, el trasplante alogénico o xenogénico, el rechazo a los injertos, la enfermedad injerto-versus-huésped, el lupus eritematoso, la fibrosis pulmonar, la dermatomiositis, la tiroiditis, la miastenia gravis, la anemia hemolítica autoinmune, la fibrosis quística, la hepatitis crónica recurrente, la cirrosis biliar primaria, la conjuntivitis alérgica, la hepatitis, la dermatitis atópica, el asma, el síndrome de Sjögren, el rechazo a los trasplantes de órganos, la esclerosis múltiple, Guillain-Barre, la uveítis autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia perniciosa, la trombocitopenia autoinmune, la arteritis temporal, el síndrome antifosfolípido, vasculítides tal como la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Behcet, la psoriasis, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo vulgar, el vitiligo, la enfermedad de Crohn, la colitis, la colitis ulcerosa, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, la diabetes mellitus de Tipo 1 o mediada por procesos inmunitarios, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la ooforitis y la orquitis autoinmunes, el trastorno autoinmune de la glándula suprarrenal, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la dermatomiositis, la espondilitis anquilosante, el rechazo a los trasplantes, el rechazo a los injertos de piel, la artritis, las enfermedades óseas asociadas con un incremento de la resorción ósea, la ileítis, el síndrome de Barrett, el síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; la distrofia de la córnea, el tracoma, la oncocerciasis, la oftalmitis simpática, la endoftalmitis; la gingivitis, la periodontitis; la tuberculosis; la lepra; las complicaciones urémicas, la nefrosis; la esclerodermatitis, la psoriasis, las enfermedades desmielinizantes

crónicas del sistema nervioso, la neurodegeneración relacionada con el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la meningitis infecciosa, la encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la encefalitis viral o autoinmune; los trastornos autoinmunes, la vasculitis del complejo inmune, el lupus sistémico y eritematodes; el lupus eritematoso sistémico (LES); la miocardiopatía, la enfermedad isquémica cardíaca, la hipercolesterolemia, la aterosclerosis, la preeclampsia; la insuficiencia hepática crónica, el trauma cerebral y de la médula espinal y el cáncer.

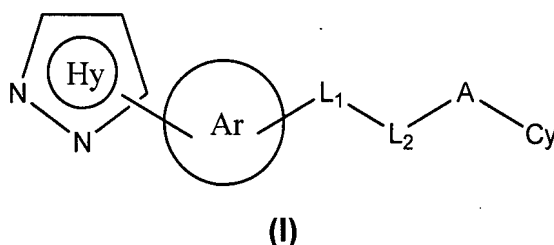
65. Un método para suprimir el sistema inmunitario de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

66. Un método para tratar o prevenir un trastorno alérgico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

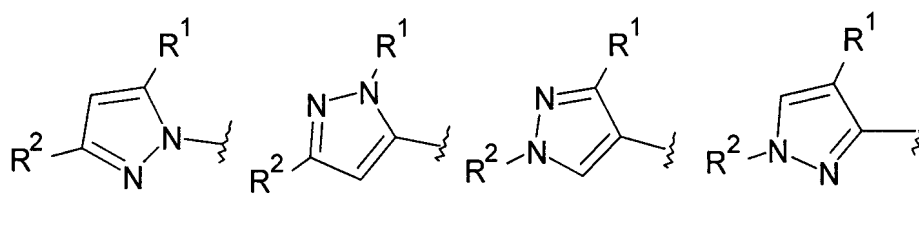
67. El método de la reivindicación 66, en donde el trastorno es la rinitis alérgica, la sinusitis, la rinosinusitis, la otitis media crónica, la otitis media recurrente, las reacciones a los fármacos, las reacciones a las picaduras de insectos, las reacciones al látex, la conjuntivitis, la urticaria, las reacciones anafilácticas, las reacciones anafilactoides, la dermatitis atópica, el asma o las alergias alimentarias.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la fórmula



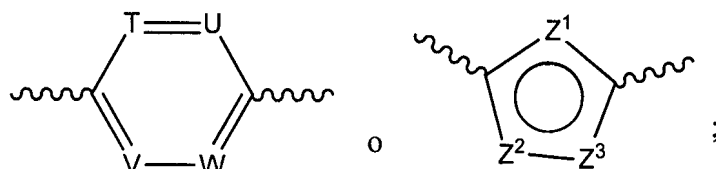
o un tautómero, una prodroga, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Hy representa



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, con la salvedad que;

el anillo Ar representa:



T, U, V y W son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a y N;

Z¹, Z² y Z³ son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a, CR^aR^b, O, S y -NR^a, con la salvedad que, por lo menos, uno de Z¹, Z² y Z³ representa O, S o -NR^a;

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, alquinilo $C_{(1-6)}$ 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, alquenilo $C_{(1-6)}$ sustituido o sin sustituir, alquinilo $C_{(1-6)}$ 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 heterociclilo 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, 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, heterocicilalquilo 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, heterocicilalquilo 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;

e) cuando el anillo Ar es fenilo 1-4, juntos L₁ y L₂ representan -NH-C(=O)- o -C(=O)NH- y si R¹ es CF₃ entonces R² no es CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, COOH o COOR^a;

f) cuando el anillo Ar es fenilo 1-4, juntos L₁ y L₂ representan -NH-C(=O)- o -C(=O)NH- y si R² es CF₃ entonces R¹ no es CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, COOH o COOR^a;

g) cuando el anillo Ar es tiofeno o furano, juntos L₁ y L₂ representan -NH-C(=O)- o -C(=O)NH y si R¹ es CF₃ entonces R² no es CN, COOH o COOR^a;

h) cuando el anillo Ar es tiofeno o furano, juntos L₁ y L₂ representan -NH-C(=O)- o -C(=O)NH y si R² es CF₃ entonces R¹ no es CN, COOH o COOR^a;

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

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-(difluorometil)-5-metil-1H-Pirazol-3-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-metil-4-nitro-1H-Pirazol-5-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-Isoxazolcarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3-(2-metoxifenil)-5-Isaxazol carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-ciclopropanocarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-Piridinacarboxamida; N-[4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-Piridina carboxamida; N-bencil-6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-amina;

(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-(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;

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];

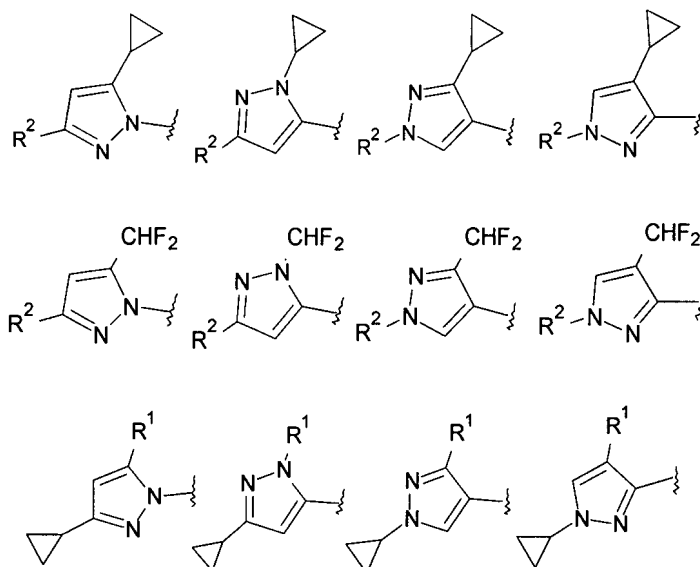
4-Amino-3-(4-((5-(4-ciano-1-metil-5-metiltio-1H-pirazol-3-il)tiofeno-2-sulfonyl amino)fenil) furo[2,3-d] pirimidina;

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

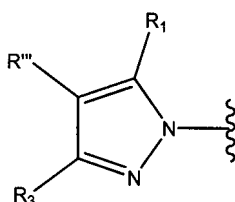
etil 1 -(4-(4-clorobenzamido)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; 4-cloro-N-(4-(5-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; 4-cloro-N-(4-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; N-(4-(5-(tert-butoximetil)-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-clorobenzamida; 4-cloro-N-(4-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; N-(4-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)nicotinamida; 4-cloro-N-(4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; 4-cloro-N-(4-(3-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; N-(4-(3-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)nicotinamida; N-(4-(3-ciclopentil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)nicotinamida; etil 1-(2-acetamido-4-(4-clorofenilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; etil 1-(2-amino-4-(4-clorofenilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; etil 1-(4-(4-clorofenilcarbamoil)-2-nitrofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato; etil 1-(4-(4-clorofenilcarbamoil)-2-nitrofenil)-5-metil-1H-

pirazol-3-carboxilato; o metil 1-(2-acetamido-4-(4-clorofenilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato.

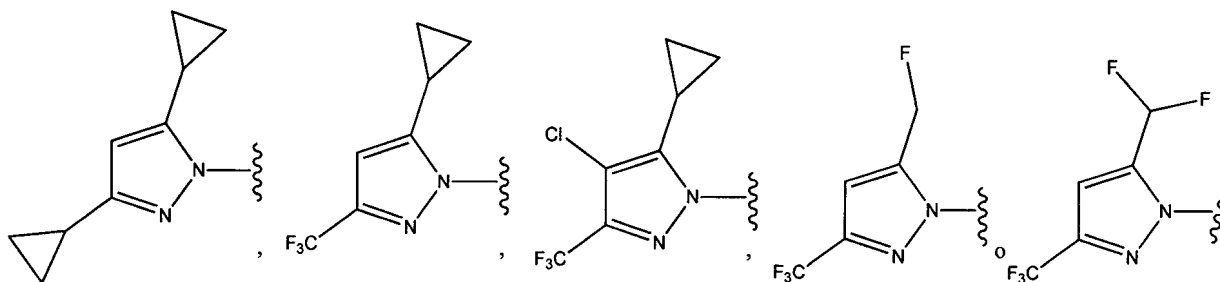
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Hy se selecciona entre



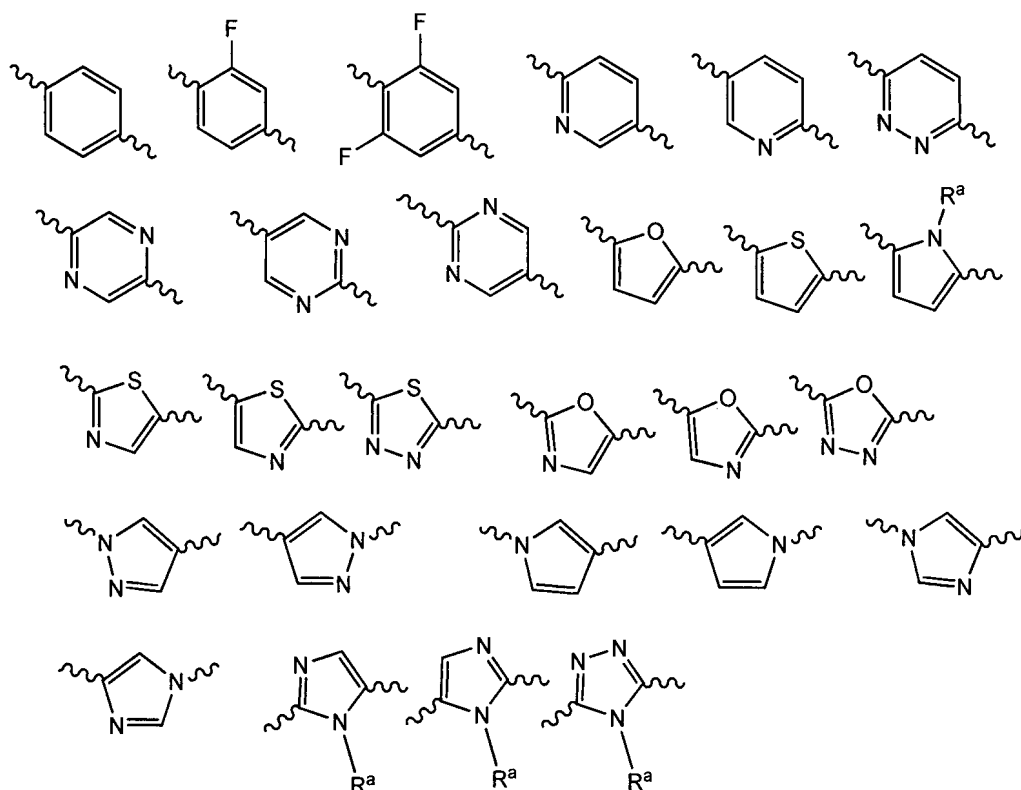
3. Un compuesto de la reivindicación 2, en donde Hy es



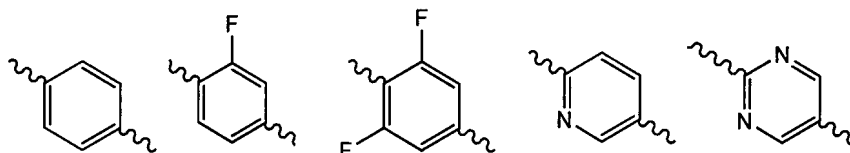
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde Hy es



5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es



6. Un compuesto de la reivindicación 5, en donde Ar es



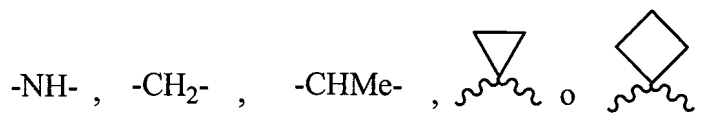
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_q-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ o $\text{S}(=\text{O})_q\text{NH}-$ $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

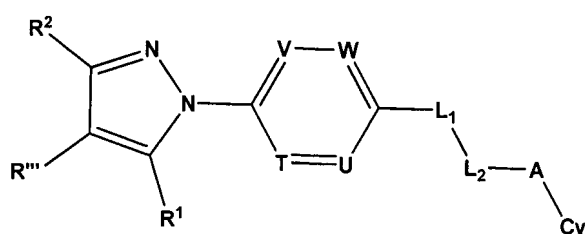
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde A se encuentra ausente o se selecciona entre $-(\text{CR}'\text{R}'')$ o $-\text{NR}^a$.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, en donde A es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CHMe}-$, $-(\text{CR}'\text{R}'')$, en donde R' y R'' están juntos 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 son los mismos o son diferentes y son seleccionados entre O, NR^a y S.

11. Un compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en donde A es



12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Cy es



(IA)

o un tautómero, una prodroga, 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_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , cicloalquilo $\text{C}_{(3-5)}$ sustituido o sin sustituir, $\text{CH}_2\text{-OR}^a$, $\text{CH}_2\text{-NR}^a\text{R}^b$, CN y COOH con la salvedad que;

T, U, V y W son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a y N;

L_1 y L_2 juntos representan -NH-C(=X)- , $\text{-NH-S(=O)}_q\text{-}$, -C(=X)NH- , o $\text{-S(=O)}_q\text{NH-}$ o -NH-CR'R''- ;

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

en cada ocurrencia de R' y R'' , estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a , -COOR^a , $\text{-S(=O)}_q\text{-R}^a$, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, -C(=X)-R^a , grupo alquilo $\text{C}_{(1-6)}$ sustituido o sin sustituir, alqueno $\text{C}_{(1-6)}$ sustituido o sin sustituir, alquino $\text{C}_{(1-6)}$ sustituido o sin sustituir y cicloalquilo $\text{C}_{(3-5)}$ 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 son seleccionados entre O, NR^a y S;

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

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

Cy se selecciona entre 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, heterocililo sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo 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, heterocicilalquilo 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 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 ;

e) cuando el anillo Ar es fenilo 1-4, juntos L_1 y L_2 representan $-NH-C(=O)-$ o $-C(=O)NH-$ y si R^1 es CF_3 entonces R^2 no es CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, COOH o COOR^a;

f) cuando el anillo Ar es fenilo 1-4, juntos L_1 y L_2 representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ y si R^2 es CF_3 entonces R^1 no es CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , COOH o COOR^a ;

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

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-(difluorometil)-5-metil-1H-Pirazol-3-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-metil-4-nitro-1H-Pirazol-5-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-Isoxazolcarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3-(2-metoxifenil)-5-Isoxazol carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-ciclopropanocarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-Piridinacarboxamida; N-[4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-Piridina carboxamida; N-bencil-6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il) piridazin-3-amina;

(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-(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;

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-sulfonil 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;

etil 1-(4-(4-clorobenzamido)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; 4-cloro-N-(4-(5-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; 4-cloro-N-(4-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; N-(4-(5-(tert-butoximetil)-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-clorobenzamida; 4-cloro-N-(4-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; N-(4-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)nicotinamida; 4-cloro-N-(4-(3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; 4-cloro-N-(4-(3-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)benzamida; N-(4-(3-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)nicotinamida; N-(4-(3-ciclopentil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)nicotinamida; etil 1-(2-acetamido-4-(4-clorofenilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; etil 1-(2-amino-4-(4-clorofenilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; etil 1-(4-(4-clorofenilcarbamoil)-2-nitrofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato; etil 1-(4-(4-clorofenilcarbamoil)-2-nitrofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato; o metil 1-(2-acetamido-4-(4-clorofenilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde

L_1 y L_2 juntos representan $-NH-C(O)-$; y

Cy se selecciona entre grupo arilo monocíclico, sustituido o sin sustituir y grupo heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde ambos R^1 y R^2 representan ciclopropilo.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es, de manera independiente, ciclopropilo, CH_2F o CHF_2 .

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde T, U, V y W son, de manera independiente, CH, CF o N.

20. Un compuesto de la reivindicación 19, en donde T es CF o N y cada uno de U, V y W es CH.

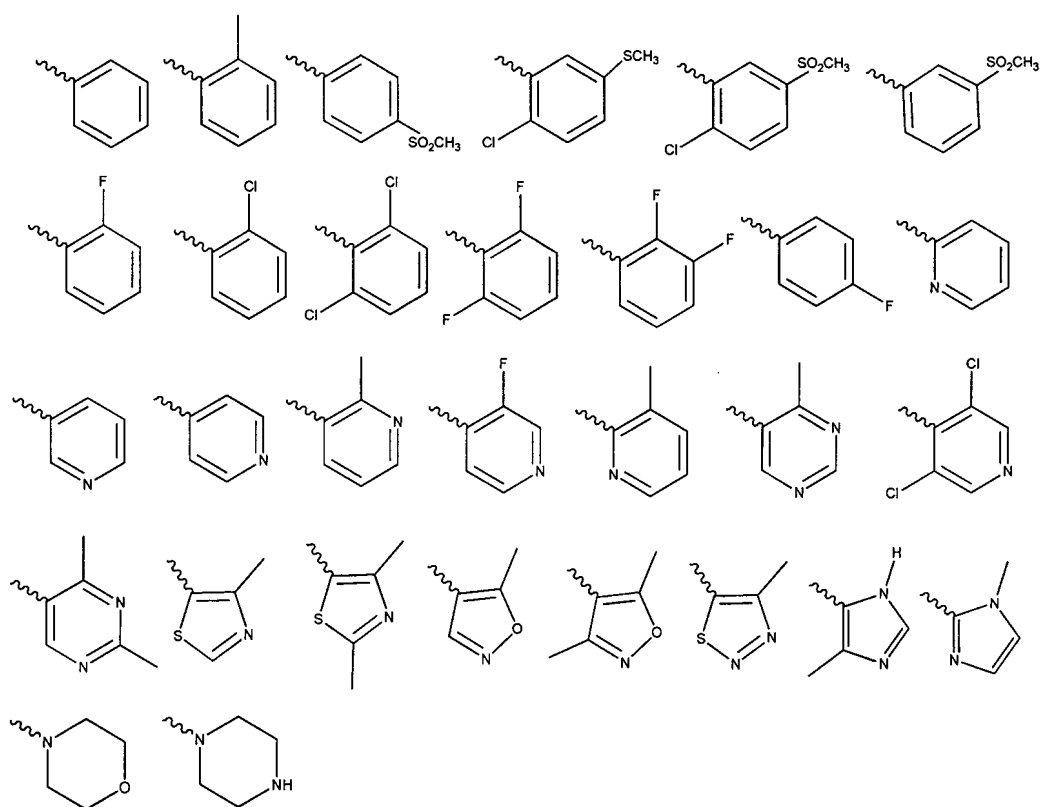
21. Un compuesto de la reivindicación 19, en donde cada uno de T y V es, de manera independiente, CF o N y cada uno de U y W es CH.

22. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde L_1 y L_2 juntos representan $-NH-C(=O)-$, $-NH-S(=O)_q-$, $-C(=O)NH-$ o $-NH-CH_2-$;

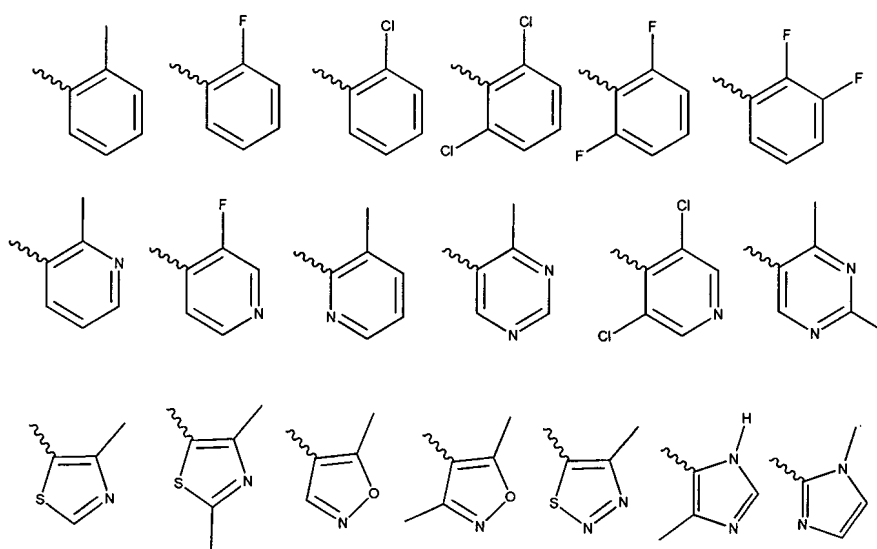
23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde A se encuentra ausente, es $-NH-$ o $-CH_2-$.

24. Un compuesto de la reivindicación 23, en donde A es $-CH_2-$.

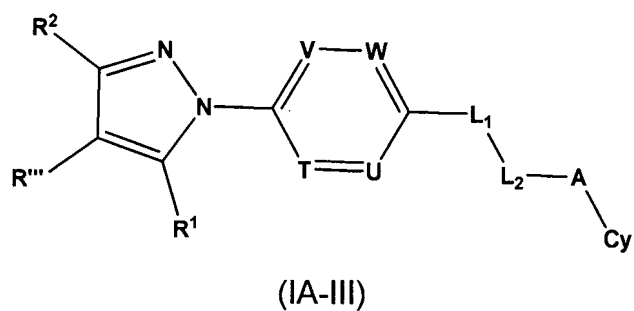
25. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde Cy se selecciona entre



26. Un compuesto de la reivindicación 15 ó 16, en donde Cy es



27. Un compuesto de la fórmula



o un tautómero, una prodroga, 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 o ciclopropilo, con la salvedad que ambos R^1 y R^2 al mismo tiempo no representan CF_3 ;

T y V son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CH, CF y N; con la salvedad que, por lo menos, uno de T o V es CF o N;

cada uno de U y V es CR^a ;

L_1 y L_2 juntos representan $-\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_q-$, $-\text{C}(=\text{X})\text{NH}-$, o $-\text{S}(=\text{O})_q\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{CR}'\text{R}''-$;

A se encuentra ausente o es seleccionado entre $-(\text{CR}'\text{R}'')$ - y $-\text{NR}^a$;

en cada ocurrencia de R' y R'' , estos son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno o grupo alquilo $\text{C}_{(1-6)}$ 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;

en cada ocurrencia de X, este es independientemente seleccionado entre O, S y $-\text{NR}^a$;

Cy se selecciona entre grupo heterociclilo 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, $-\text{OR}^c$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^c$, $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^c$, $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{Y}-\text{CR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NRR}^d-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{S}(=\text{O})_q-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{NR}^c\text{R}^d$, 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, 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, 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, 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 ó 2.

28. Un compuesto de la reivindicación 27, en donde uno de R¹ y R² es CF₃ y el otro es ciclopropilo.
29. Un compuesto de la reivindicación 27, en donde uno de R¹ y R² es CF₃ y el otro es CH₂F, CHF₂.
30. Un compuesto de la reivindicación 27, en donde ambos R¹ y R² representan ciclopropilo.
31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde T es CF o N.
32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde U, V, W son CH, CF o N.
33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde T es CF y U, V y W son cada uno CH.
34. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde T es N y U, V y W son cada uno CH.
35. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-34, en donde L₁ y L₂ juntos representan -NH-C(=O)-, C(=O)NH- o -NH-CH₂-.
36. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27-35, en donde A se encuentra ausente o es -NH- o -CH₂-.
37. Un compuesto de la reivindicación 36, en donde A se encuentra ausente.
38. Un compuesto de la reivindicación 36, en donde A es -CH₂-.

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-(metilsulfonil)benzamida;
N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-(metilsulfonil)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-(metilsulfonil)benzamida;
Clorhidrato de *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]nicotinamida;
Clorhidrato 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}-*N*,4-dimetiltiazol-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*-imidazol-2-carboxamida;

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

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

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

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

43. 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-{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-metilisoxazol-4-carboxamida;

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

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

N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-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;

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

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

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

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

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

44. Un compuesto seleccionado entre:

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;

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

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

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;

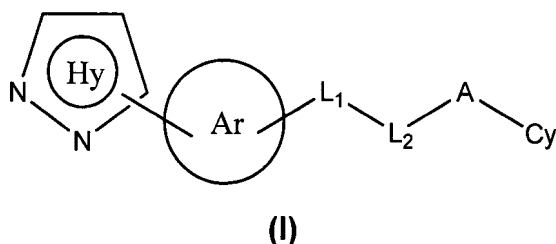
N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2,6-difluorobenzamida;

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

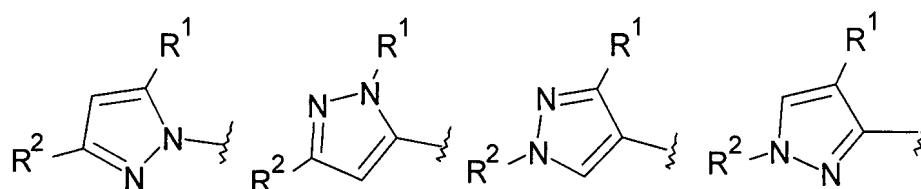
N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-il]pirimidin-5-il}-4-metilpirimidin-5-carboxamida;

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

45. Un compuesto de la fórmula



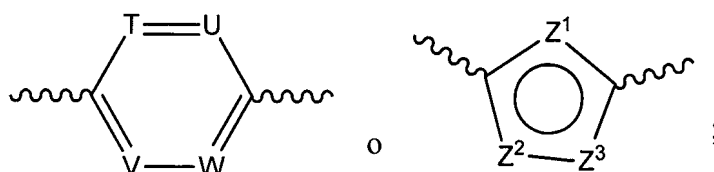
o un tautómero, una prodroga, un N-óxido, un éster farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Hy representa



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, en donde, por lo menos, uno de R¹ y R² es ciclopropilo;

el anillo Ar representa:



T, U, V y W son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a y N;

Z¹, Z² y Z³ son los mismos o son diferentes y son independientemente seleccionados entre CR^a, CR^aR^b, O, S y -NR^a, con la salvedad que, por lo menos, uno de Z¹, Z² y Z³ representa O, S o -NR^a;

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 un grupo cicloalquilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, grupo heterociclilo 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, 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, heterocicilalquilo 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, heterocicilalquilo 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;

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

N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-(difluorometil)-5-metil-1H-Pirazol-3-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1-metil-4-nitro-1H-Pirazol-5-carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-Isoxazolcarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3-(2-metoxifenil)-5-Isaxazol carboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-ciclopropanocarboxamida; N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] fenil]-3-Piridinacarboxamida; N-[4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] fenil]- 3-Piridina carboxamida o N-bencil-6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il) piridazin-3-amina.

46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde R¹ es ciclopropilo.

47. Un método para modular la actividad de un canal de calcio operado por depósitos (SOC, por sus siglas en idioma inglés) que comprende poner en contacto el complejo de canales de SOC, o una porción del mismo, con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

48. Un método para modular la actividad de un canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC, por sus siglas en idioma inglés) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46 modula la actividad del CRAC en un mamífero.

49. Un método para inhibir la activación de la entrada de calcio operada por depósitos (SOCE, por sus siglas en idioma inglés) del factor nuclear de las células T activadas (NFAT, por sus siglas en idioma inglés) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46 inhibe la activación de SOCE de la NFAT en un mamífero.

50. Un método para disminuir la liberación de citoquinas por la inhibición de la activación de SOCE de la NFAT en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46 disminuye la liberación de citoquinas en un mamífero.

51. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una condición que se beneficiaría de la modulación del canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC).

52. Un método para inhibir la activación de las células inmunitarias, que comprende administrar a una célula inmunitaria un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

53. Un método para inhibir la proliferación de las células T y/o las células B en respuesta a un antígeno, que comprende administrar a una célula T y/o a una célula B, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

54. Un método para inhibir la producción de citoquinas en una célula, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

55. El método de la reivindicación 54, en donde la citoquina se selecciona entre IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF α y las combinaciones de las mismas.

56. Un método para modular un canal iónico en una célula, en donde el canal iónico está involucrado en la activación de las células inmunitarias, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

57. El método de la reivindicación 56, en donde el canal iónico es un canal Ca^{2+} activado por la liberación de calcio (CRAC).

58. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

59. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, la que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes anti-inflamatorios, los agentes inmunosupresores, los esteroides, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, los antihistamínicos, los analgésicos y las mezclas adecuadas de los mismos.

60. Un método para tratar el cáncer que comprende la etapa de administrar en un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

61. Un método para reducir la inflamación en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar en un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

62. Un método para tratar un trastorno autoinmune que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

63. El método de la reivindicación 62, en donde el trastorno autoinmune es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la enfermedad del intestino irritable, la rinitis alérgica, el asma, la esclerosis múltiple, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis, la colitis ulcerativa, la artritis, las enfermedades de los huesos asociadas con un incremento de la resorción ósea o una enfermedad obstructiva de las vías aéreas.

64. El método de la reivindicación 62, en donde el trastorno autoinmune es la artritis reumatoide.

65. El método de la reivindicación 62, en donde el trastorno autoinmune es la esclerosis múltiple.

66. El método de la reivindicación 62, donde el trastorno autoinmune es el asma.

67. Un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC), que comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

68. Un método de la reivindicación 67, que además comprende el paso de administrar simultánea o secuencialmente a un sujeto que lo necesita, al menos otro agente anti-inflamatorio, otro agente inmunosupresor, otro esteroide, otro agente anti-inflamatorio no esteroide, otro antihistamínico, otro analgésico o una mezcla de los mismos.

69. Un método de la reivindicación 67, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección asociado con los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC) es una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario, una enfermedad o un trastorno que involucra la inflamación, una enfermedad o un trastorno hepático o una enfermedad o un trastorno renal.

70. Un método de la reivindicación 69, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección asociado con los canales CRAC se selecciona entre:

la inflamación, la glomerulonefritis, la uveítis, las enfermedades o trastornos hepáticos, las enfermedades o trastornos renales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria, la vasculitis, la dermatitis, la osteoartritis, la enfermedad muscular inflamatoria, la rinitis alérgica, la vaginitis, la cistitis intersticial, la escleroderma, la osteoporosis, el eczema, el trasplante alogénico o xenogénico, el rechazo a los injertos, la enfermedad injerto-versus-huésped, el lupus eritematoso, la fibrosis pulmonar, la dermatomiositis, la tiroiditis, la miastenia gravis, la anemia hemolítica autoinmune,

la fibrosis quística, la hepatitis crónica recurrente, la cirrosis biliar primaria, la conjuntivitis alérgica, la hepatitis, la dermatitis atópica, el asma, el síndrome de Sjögren, el rechazo a los trasplantes de órganos, la esclerosis múltiple, Guillain-Barre, la uveítis autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia perniciosa, la trombocitopenia autoinmune, la arteritis temporal, el síndrome anti-fosfolípido, vasculítides tal como la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Behcet, la psoriasis, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo vulgar, el vitiligo, la enfermedad de Crohn, la colitis, la colitis ulcerosa, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, la diabetes mellitus de Tipo 1 o mediada por procesos inmunitarios, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la ooforitis y la orquitis autoinmunes, el trastorno autoinmune de la glándula suprarrenal, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la dermatomiositis, la espondilitis anquilosante, el rechazo a los trasplantes, el rechazo a los injertos de piel, la artritis, las enfermedades óseas asociadas con un incremento de la resorción ósea, la ileítis, el síndrome de Barrett, el síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; la distrofia de la córnea, el tracoma, la oncocerciasis, la oftalmitis simpática, la endoftalmitis; la gingivitis, la periodontitis; la tuberculosis; la lepra; las complicaciones urémicas, la nefrosis; la esclerodermatitis, la psoriasis, las enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, la neurodegeneración relacionada con el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la meningitis infecciosa, la encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la encefalitis viral o autoinmune; los trastornos autoinmunes, la vasculitis del complejo inmune, el lupus sistémico y eritematodes; el lupus eritematoso sistémico (LES); la miocardiopatía, la enfermedad isquémica cardíaca, la hipercolesterolemia, la aterosclerosis, la preeclampsia; la insuficiencia hepática crónica, el trauma cerebral y de la médula espinal y el cáncer.

71. Un método para suprimir el sistema inmunitario de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

72. Un método para tratar o prevenir un trastorno alérgico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno es la rinitis alérgica, la sinusitis, la rinosinusitis, la otitis media crónica, la otitis media recurrente, las reacciones a los fármacos, las reacciones a las picaduras de

insectos, las reacciones al látex, la conjuntivitis, la urticaria, las reacciones anafilácticas, las reacciones anafilactoides, la dermatitis atópica, el asma o las alergias alimentarias.

RESUMEN

Se revelan nuevos inhibidores de los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC, por sus siglas en idioma inglés), métodos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de tratamiento que los utilizan. La presente revelación también se relaciona con métodos para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC, por sus siglas en idioma inglés) con inhibidores de CRAC y a los métodos para identificar agentes terapéuticos para el tratamiento y el diagnóstico del cáncer.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
LESSLER, Jay Blank Rome LLP The Chrysler Building 405 Lexington Avenue New York, NY 10174-0208 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 17 April 2012 (17.04.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 134388-00402	
International application No. PCT/IB2010/002535	International filing date (day/month/year) 07 October 2010 (07.10.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ICOZEN THERAPEUTICS PVT. LTD. "Spectrum" Discovery Zone SP Biotech Park, Phase I Shameerpet Hyderabad 500 078 India	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 has been removed of record.	
--	--

4. A copy of this notification has been sent to:	
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lambert Jean-Francois e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8717
---	--

Facsimile No. +41 22 910 06 10

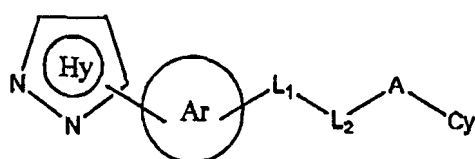
WO 2011/042797

PCT/IB2010/002535

AMENDED CLAIMS

[Received by the International Bureau on 23 March 2011 (23.03.11)]

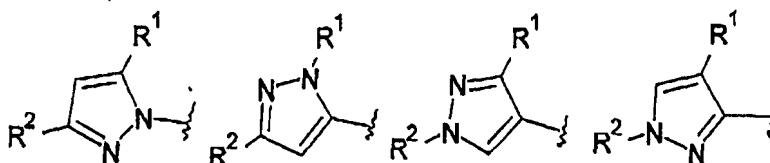
1. A compound of formula



(I)

or a tautomer, prodrug, N-oxide, pharmaceutically acceptable ester or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

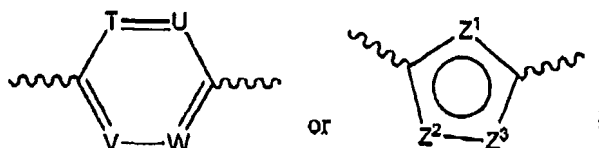
Ring Hy represents



optionally substituted with R''';

R¹ and R² are the same or different and are independently selected from CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, substituted or unsubstituted C₍₃₋₅₎cycloalkyl, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b, CN and COOH with the proviso that;

Ring Ar represents:



T, U, V and W are the same or different and are independently selected from CR^a and N;

Z¹, Z² and Z³ are the same or different and are independently selected from CR^a, CR^aR^b, O, S and -NR^a, with the proviso that at least one of Z¹, Z² and Z³ represents O, S or -NR^a;

L₁ and L₂ together represent -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, or -S(=O)_qNH- or -NH-CR'R''-;

A is absent or selected from -(CR'R'')-, O, S(=O)_q, C(=X) and -NR^a;

R' and R'' are the same or different and are independently selected from hydrogen, hydroxy, cyano, halogen, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkyl group, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkenyl, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkynyl, and substituted or unsubstituted C₍₃₋₅₎ cycloalkyl, or R' and R'' may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-6 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be same or different and are selected from O, NR^a and S;

R''' is selected from hydrogen, hydroxy, cyano, halogen, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkyl group, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkenyl, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkynyl, and substituted or unsubstituted C₍₃₋₅₎ cycloalkyl;

each occurrence of X is independently selected from O, S and -NR^a;

Cy is selected from monocyclic substituted or unsubstituted cycloalkyl group, monocyclic substituted or unsubstituted heterocyclyl, monocyclic substituted or unsubstituted aryl, and monocyclic substituted or unsubstituted heteroaryl;

each occurrence of R^a and R^b are the same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, -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, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, and substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or when R^a and R^b are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be the same or different and are selected from O, NR^c and S;

each occurrence of R^c and R^d may be same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, or when two R^c and/or R^d substituents are directly bound to the same

atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which are the same or different and are selected from O, NH and S;

each occurrence of Y is selected from O, S and -NR^a; and

each occurrence of q independently represents 0, 1 or 2;

with the proviso that

i)

a) both R¹ and R² at the same time do not represent CF₃,

b) both R¹ and R² at the same time do not represent CH₃,

c) when R¹ is CF₃ then R² is not CH₃ and

d) when R¹ is CH₃ then R² is not CF₃;

e) when ring Ar is 1-4 phenyl, L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)- or -C(=O)NH- and R¹ is CF₃ then R² is not CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, COOH or COOR^a;

f) when ring Ar is 1-4 phenyl, L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)- or -C(=O)NH- and R² is CF₃ then R¹ is not CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, COOH or COOR^a;

g) when ring Ar is thiophene or furan, L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)- or -C(=O)NH and R¹ is CF₃ then R² is not CN, COOH or COOR^a;

h) when ring Ar is thiophene or furan, L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)- or -C(=O)NH and R² is CF₃ then R¹ is not CN, COOH or COOR^a;

ii) the compound of formula (I) does not include:

N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-1-(difluoromethyl)-5-methyl-1H-Pyrazole-3-carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-1-methyl-4-nitro-1H-Pyrazole-5-carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-(1-ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-Isoxazolecarboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3-(2-methoxyphenyl)-5-Isoxazole carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-cyclopropanecarboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-Pyridinecarboxamide; N-[4-[3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-Pyridine carboxamide; N-benzyl-6-(3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridazin-3-amine; (6-(3-cyano-1-methylpyrazol-4-yl)-2-[[2-(3-fluorophenyl)ethyl] amino] (3-pyridyl))-N-(3-pyridylmethyl)carboxamide;

1-{3-Chloro-5-[4-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pyridin-2-yl}-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid;

N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(2-methyl-1-(methylthio)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(2-methyl-1-(methylsulfinyl)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(2-methyl-1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(1-(methylthio)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(1-(methylsulfinyl)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)phthalamide;

(2R,4R)-4-methoxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chlorophenyl)amide] 2-[[2-fluoro-4-(5-methoxymethyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)phenyl]amide]; (2R,4R)-4-methoxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chlorophenyl)amide] 2-[[2-fluoro-4-(3-methoxymethyl-5-methyl-pyrazol-1-yl)phenyl]amide];

4-Amino-3-(4-((5-(4-cyano-1-methyl-5-methylthio-1H-pyrazol-3-yl)thiophene-2-sulfonyl amino) phenyl) furo[2,3-d] pyrimidine;

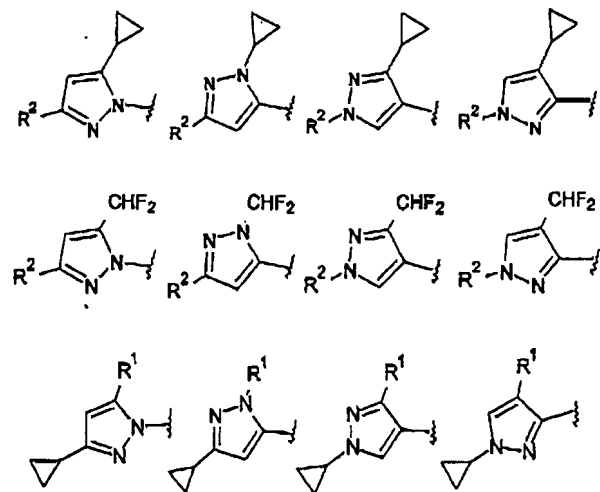
5-(4-Cyano-1-methyl-5-methylsulfonyl-1H-pyrazol-3-yl)-thiophene-2-sulfonic acid [(R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy]-trifluoromethyl-phenyl]-amide;

ethyl 1-(4-(4-chlorobenzamido)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; 4-chloro-N-(4-(5-((dimethylamino)methyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; 4-chloro-N-(4-(5-(hydroxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; N-(4-(5-(tert-butoxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-4-chlorobenzamide; 4-chloro-N-(4-(5-(methoxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; N-(4-(5-(methoxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)nicotinamide; 4-chloro-N-(4-(3-(methoxymethyl)-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; 4-chloro-N-(4-(3-(methoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; N-(4-(3-(methoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)nicotinamide; N-(4-(3-cyclopentyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)nicotinamide;

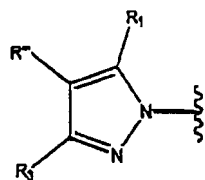
ethyl 1-(2-acetamido-4-(4-chlorophenylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; ethyl 1-(2-amino-4-(4-chlorophenylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; ethyl 1-(4-(4-chlorophenylcarbamoyl)-2-nitrophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate; ethyl 1-(4-(4-chlorophenylcarbamoyl)-2-nitrophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-

carboxylate; or methyl 1-(2-acetamido-4-(4-chlorophenylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate.

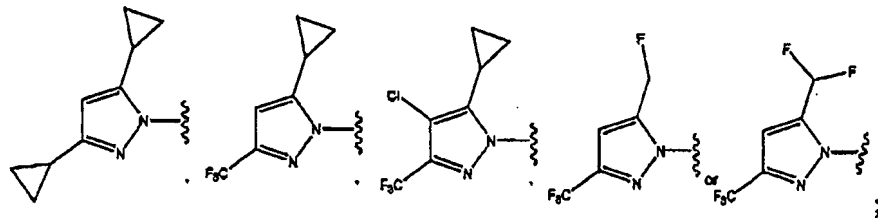
2. A compound of claim 1, wherein Hy is selected from



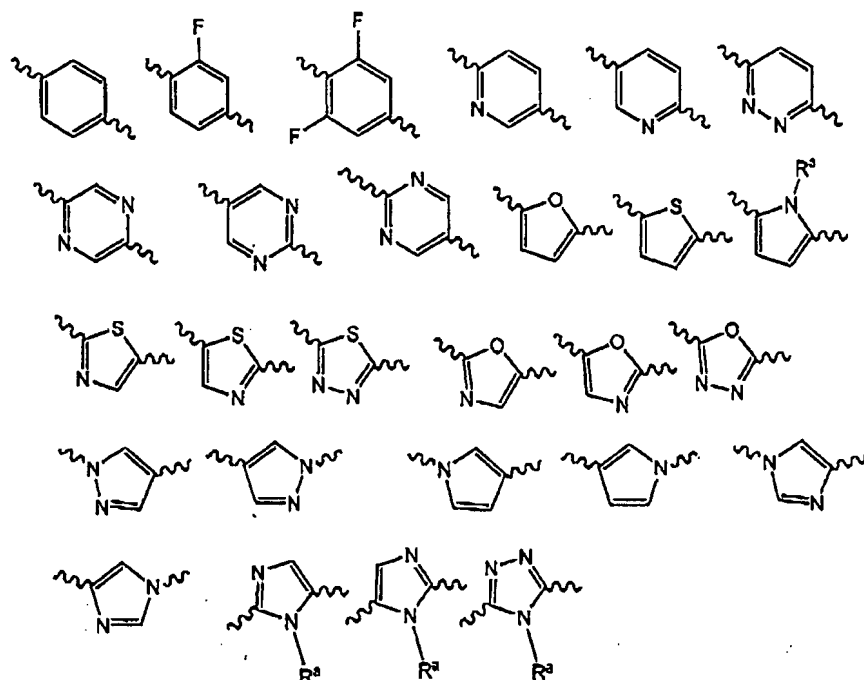
3. A compound of claim 2, wherein Hy is



4. A compound of claim 3, wherein Hy is



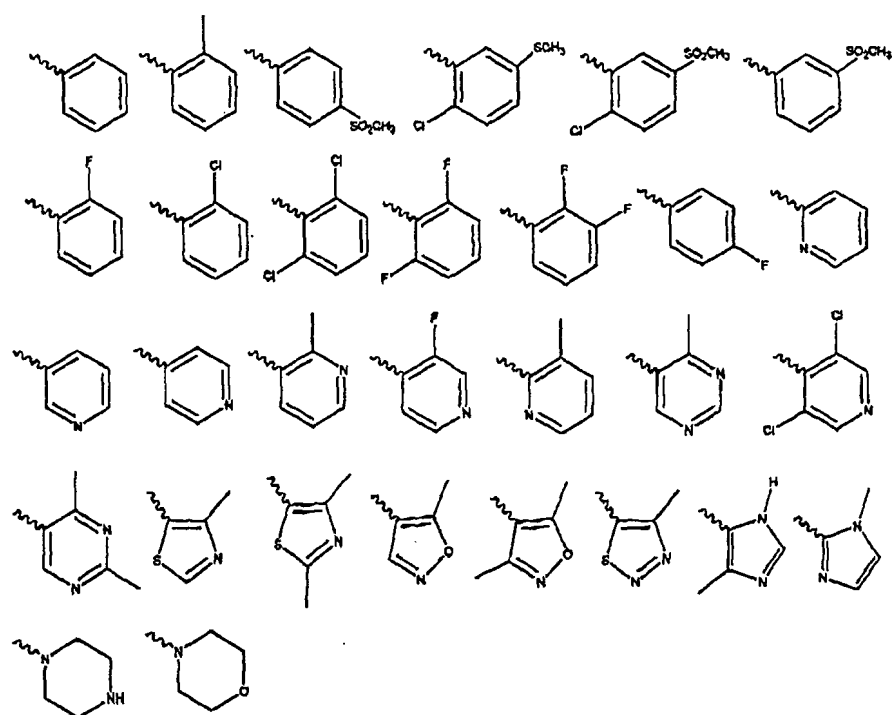
5. A compound of claim 1, wherein Ar is



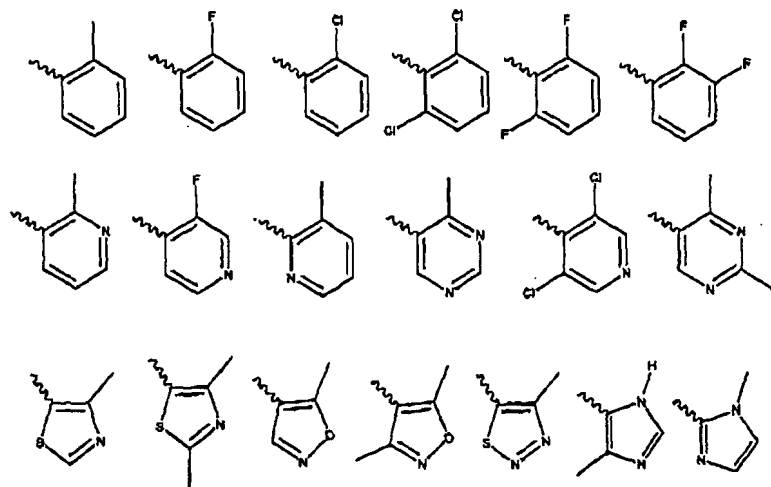
Chemical structures of five aromatic compounds: phenyl, 3-fluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, pyridin-4-yl, and pyrimidin-2-yl. Each structure has wavy lines indicating attachment points.

-NH-, -CH₂-, -CHMe-,  or 

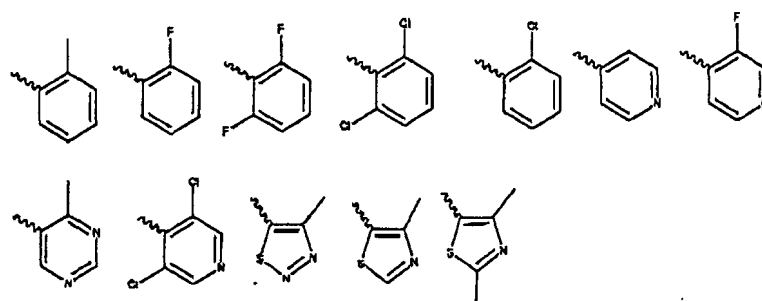
12. A compound of claim 1, wherein Cy is



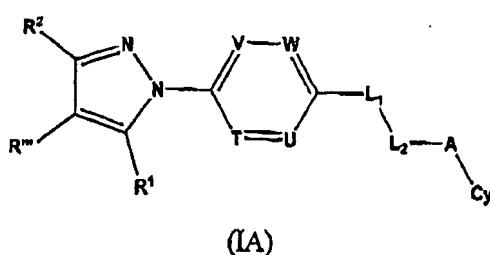
13. A compound of claim 12, wherein Cy is



14. A compound of claim 12 or 13, wherein Cy is



15. A compound of formula (IA)



or a tautomer, prodrug, N-oxide, pharmaceutically acceptable ester, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , substituted or unsubstituted $\text{C}_{(3-5)}$ cycloalkyl, $\text{CH}_2\text{-OR}^a$, $\text{CH}_2\text{-NR}^a\text{R}^b$, CN and COOH with the proviso that;

T , U , V and W are the same or different and are independently selected from CR^a and N ;

L_1 and L_2 together represent -NH-C(=X)- , $\text{-NH-S(=O)}_q\text{-}$, -C(=X)NH- , or $\text{-S(=O)}_q\text{NH-}$ or $\text{-NH-CR}^a\text{R}^b\text{-}$;

A is absent or selected from $\text{-(CR}^a\text{R}^b\text{)-}$, O , S(=O)_q , C(=X) and -NR^a ;

each occurrence of R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from hydrogen, hydroxy, cyano, halogen, -OR^a , -COOR^a , $\text{-S(=O)}_q\text{-R}^a$, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, -C(=X)-R^a , substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkyl group, substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkenyl, substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkynyl, and substituted or unsubstituted $\text{C}_{(3-5)}$ cycloalkyl; or R^1 and R^2 may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-6 membered ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be same or different and are selected from O , NR^a and S ;

R^3 is selected from hydrogen, hydroxy, cyano, halogen, -OR^a , -COOR^a , $\text{-S(=O)}_q\text{-R}^a$, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, -C(=X)-R^a , substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkyl group, substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkenyl, substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkynyl, and substituted or unsubstituted $\text{C}_{(3-5)}$ cycloalkyl;

each occurrence of X is independently selected from O, S and -NR^a;

Cy is selected from monocyclic substituted or unsubstituted cycloalkyl group, monocyclic substituted or unsubstituted heterocyclyl, monocyclic substituted or unsubstituted aryl, and monocyclic substituted or unsubstituted heteroaryl;

each occurrence of R^a and R^b are the same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, -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, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, and substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or when R^a and R^b substituent are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be same or different and are selected from O, NR^c and S;

each occurrence of R^c and R^d may be same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, or when two R^c and/or R^d substituents are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which are the same or different and are selected from O, NH and S;

each occurrence of Y is selected from O, S and -NR^a; and

each occurrence of q independently represents 0, 1 or 2,

with the proviso that

i)

- a) both R¹ and R² at the same time do not represent CF₃,
- b) both R¹ and R² at the same time do not represent CH₃,
- c) when R¹ is CF₃ then R² is not CH₃ and
- d) when R¹ is CH₃ then R² is not CF₃;

e) when ring Ar is 1-4 phenyl, L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)- or -C(=O)NH- and R¹ is CF₃ then R² is not CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, COOH or COOR^a;

f) when ring Ar is 1-4 phenyl, L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)- or -C(=O)NH- and R² is CF₃ then R¹ is not CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, COOH or COOR^a;

ii) the compound of formula (I) does not include

N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-1-(difluoromethyl)-5-methyl-1H-Pyrazole-3-carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-1-methyl-4-nitro-1H-Pyrazole-5-carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-(1-ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-Isoxazolecarboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3-(2-methoxyphenyl)-5-Isoxazole carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-Cyclopropanecarboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-Pyridinecarboxamide; N-[4-[3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-Pyridine carboxamide; N-benzyl-6-(3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridazin-3-amine; (6-(3-cyano-1-methylpyrazol-4-yl)-2-[[2-(3-fluorophenyl)ethyl]amino}(3-pyridyl))-N-(3-pyridylmethyl)carboxamide; 1-{3-Chloro-5-[4-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-2-ylcarbonyl]-pyridin-2-yl}-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(2-methyl-1-(methylthio)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(2-methyl-1-(methylsulfinyl)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(2-methyl-1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(1-(methylthio)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(1-(methylsulfinyl)propan-2-yl)phthalamide; N1-(4-(1-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylphenyl)-3-iodo-N2-(1-(methylsulfonyl)propan-2-yl)phthalamide; (2R,4R)-4-methoxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chlorophenyl)amide] 2-[[2-fluoro-4-(5-methoxymethyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)phenyl]amide]; (2R,4R)-4-methoxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chlorophenyl)amide] 2-[[2-fluoro-4-(3-methoxymethyl-5-methyl-pyrazol-1-yl)phenyl]amide];

4-Amino-3-(4-((5-(4-cyano-1-methyl-5-methylthio-1H-pyrazol-3-yl) thiophene-2-sulfonyl) amino) phenyl) furo[2, 3-d] pyrimidine;
 5-(4-Cyano-1-methyl-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-yl)-thiophene-2-sulfonic acid [(R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy]-trifluoromethyl-phenyl]-amide;
 ethyl 1-(4-(4-chlorobenzamido)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; 4-chloro-N-(4-(5-((dimethyl amino)methyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; 4-chloro-N-(4-(5-(hydroxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; N-(4-(5-(tert-butoxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-4-chlorobenzamide; 4-chloro-N-(4-(5-(methoxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)benzamide; N-(4-(5-(methoxymethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)nicotinamide; 4-chloro-N-(4-(3-(methoxymethyl)-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl) phenyl)benzamide; 4-chloro-N-(4-(3-(methoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl) phenyl)benzamide; N-(4-(3-(methoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl) phenyl)nicotinamide; N-(4-(3-cyclopentyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)nicotinamide;
 ethyl 1-(2-acetamido-4-(4-chlorophenylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; ethyl 1-(2-amino-4-(4-chlorophenylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; ethyl 1-(4-(4-chlorophenylcarbamoyl)-2-nitrophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate; ethyl 1-(4-(4-chlorophenylcarbamoyl)-2-nitrophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate; or methyl 1-(2-acetamido-4-(4-chlorophenylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate.

16. A compound of claim 15, wherein
 L_1 and L_2 together represent $-NH-C(O)-$; and
 Cy is selected from monocyclic substituted or unsubstituted aryl, and monocyclic substituted or unsubstituted heteroaryl.
17. A compound of any of claims 15-16, wherein both R^1 and R^2 represent cyclopropyl.
18. A compound of any of claims 15-16, wherein one of R^1 and R^2 is CF_3 and the other is independently cyclopropyl, CH_2F or CHF_2 .
19. A compound of any of claims 15-16, wherein T , U , V , and W are independently CH , CF or N .
20. A compound of claim 19, wherein T is CF or N and each of U , V and W is CH .

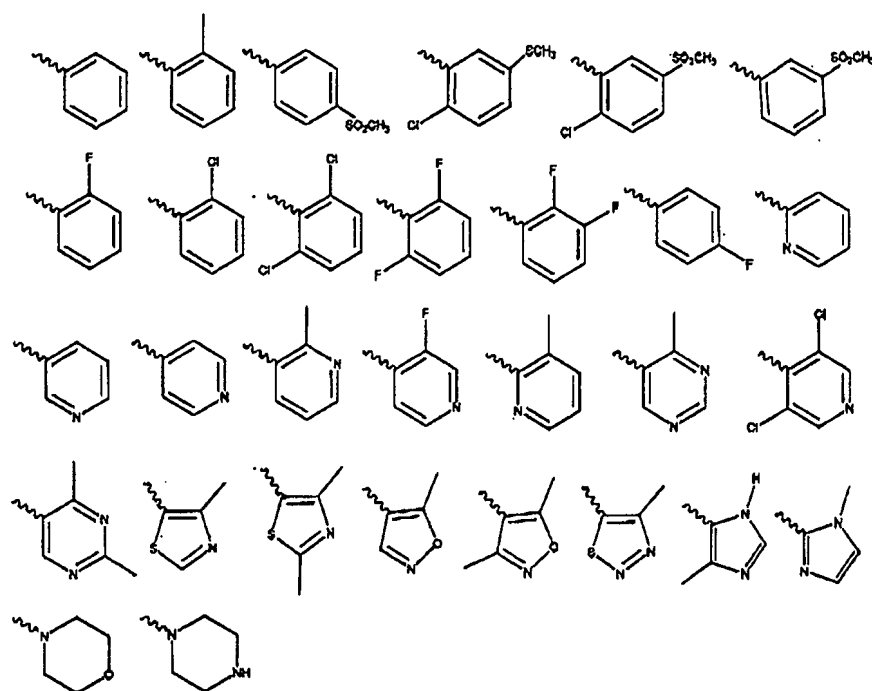
21. A compound of claim 19, wherein each of T and V is independently CF or N and each of U and W is CH.

22. A compound of claim 15, wherein L_1 and L_2 together represent $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_q-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ or $-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

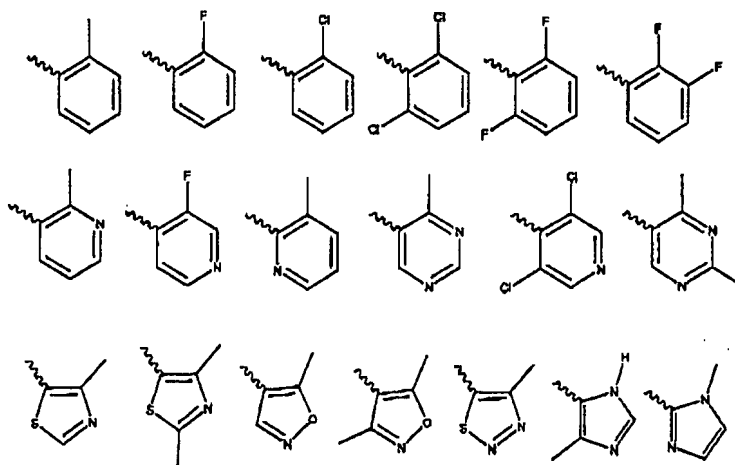
23. A compound of any of claims 15-16, wherein A is absent, $-\text{NH}-$, or $-\text{CH}_2-$.

24. A compound of claim 23, wherein A is $-\text{CH}_2-$.

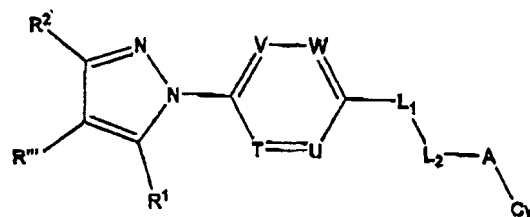
25. A compound of claim 15, wherein Cy is selected from



26. A compound of claim 15 or 16, wherein Cy is



27. A compound of formula



(IA-III)

or a tautomer, prodrug, N-oxide, pharmaceutically acceptable ester, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from CH_2F , CHF_2 , CF_3 , cyclopropyl with the proviso that both R^1 and R^2 at the same time do not represent CF_3 ;

T and V are the same or different and are independently selected from CH, CF and N; with the proviso that at least one of T or V is CF or N;

each of U and V is CR^a ;

L_1 and L_2 together represent $-\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_q-$, $-\text{C}(=\text{X})\text{NH}-$, or $-\text{S}(=\text{O})_q\text{NH}-$ or $-\text{NH}-\text{CR}'\text{R}''-$;

A is absent or selected from $-(\text{CR}'\text{R}'')$ - and $-\text{NR}^a$;

each occurrence of R' and R'' are the same or different and are independently selected from hydrogen or substituted or unsubstituted $\text{C}_{(1-6)}$ alkyl group or R' and R'' may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-6 membered ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be same or different and are selected from O, NR^a and S;

R''' is selected from hydrogen, or halogen

each occurrence of X is independently selected from O, S and $-\text{NR}^a$;

Cy is selected from monocyclic substituted or unsubstituted heterocyclyl, monocyclic substituted or unsubstituted aryl, and monocyclic substituted or unsubstituted heteroaryl;

each occurrence of R^a and R^b are the same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, $-\text{OR}^c$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^c$, $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^c$, $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{Y}-\text{CR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NRR}^d-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{S}(=\text{O})_q-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d-\text{NR}^c\text{R}^d$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted

arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, and substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or when R^a and R^b substituent are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be same or different and are selected from O, NR^c and S;

each occurrence of R^c and R^d may be same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or when two R^c and/or R^d substituents are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which are the same or different and are selected from O, NH and S;

each occurrence of Y is selected from O, S and -NR^a; and

each occurrence of q independently represents 0, 1 or 2.

28. A compound of claim 27, wherein one of R¹ and R² is CF₃ and the other is cyclopropyl.

29. A compound of claim 27, wherein one of R¹ and R² is CF₃ and the other is CH₂F, CHF₂.

30. A compound of claim 27, wherein both R¹ and R² represent cyclopropyl.

31. A compound of any of claims 27-30, wherein T is CF or N.

32. A compound of any of claims 27-31, wherein U, V, W are CH, CF or N.

33. A compound of any of claims 27-30, wherein T is CF and U, V, and W are each CH.

34. A compound of any of claims 27-30, wherein T is N and U, V, and W are each CH.

35. A compound of any of claims 27-34, wherein L₁ and L₂ together represent -NH-C(=O)-, C(=O)NH- or -NH-CH₂-.

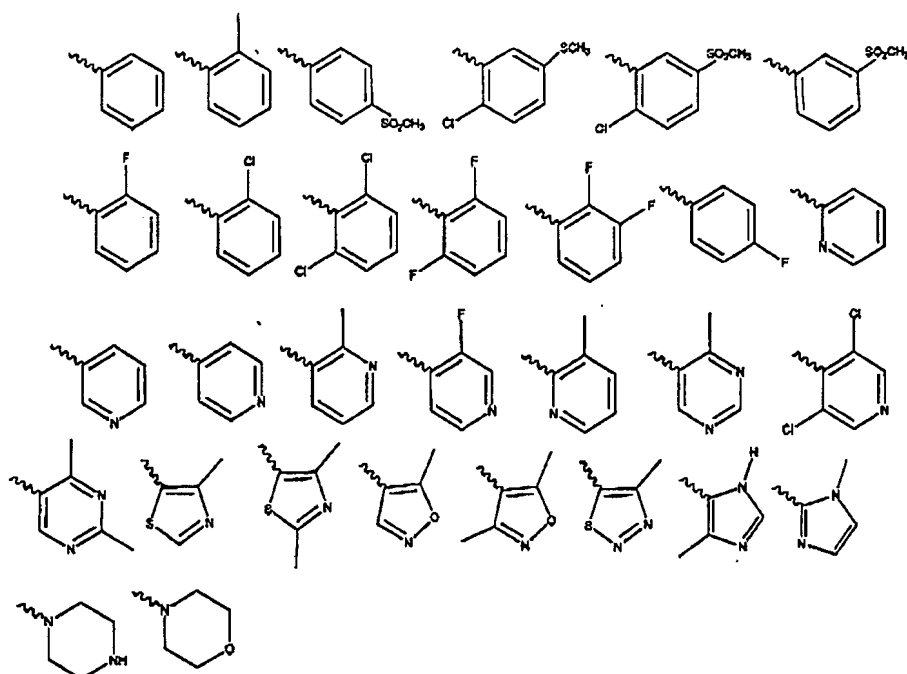
36. A compound of any of claims 27-35, wherein A is absent, -NH-, or -CH₂-.

37. A compound of claim 36, wherein A is absent.

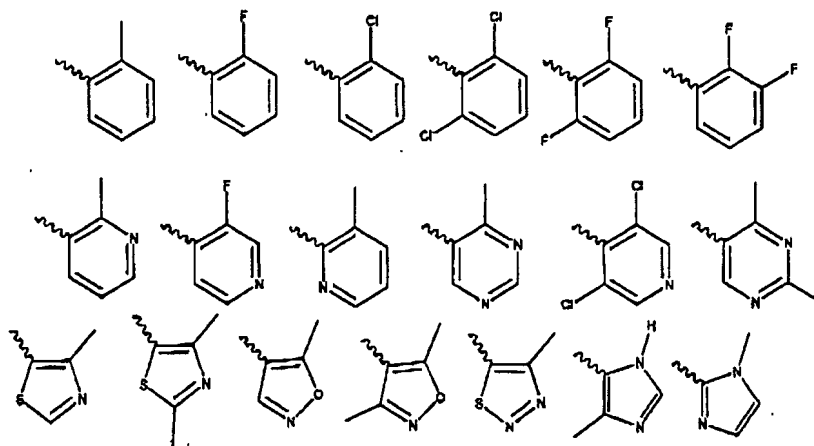
38. A compound of claim 36, wherein A is -CH₂-.

39. A compound of claim 36, wherein A is -NH-.

40. A compound of any of claims 27-39, wherein Cy is selected from



41. A compound of claim 40, wherein Cy is



42. A compound selected from:

- N*-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,4-dimethylthiazole-5-carboxamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]benzamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-methylbenzamide

N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,6-difluorobenzamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,3-difluorobenzamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-3-(methylsulfonyl)benzamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4-(methylsulfonyl)benzamide
2-chloro-*N*-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-(methylthio)benzamide
2-chloro-*N*-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-(methylsulfonyl)benzamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]nicotinamide hydrochloride
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]isonicotinamide hydrochloride
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-3-fluoroisonicotinamide
3,5-dichloro-*N*-(4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)isonicotinamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4-methylpyrimidine-5-carboxamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-phenylacetamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-1-phenylcyclopropanecarboxamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-(pyridin-2-yl)acetamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-(pyridin-3-yl)acetamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-(pyridin-4-yl)acetamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-(piperazin-1-yl)acetamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-morpholinoacetamide
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]benzenesulfonamide:
3,5-dichloro-*N*-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}isonicotinamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4-methylthiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-*N*,4-dimethylthiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2,4-dimethylthiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-5-methylisoxazole-4-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carboxamide:

N-{4-[3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-methylbenzamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2,3-difluorobenzamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2,6-difluorobenzamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-3-(methylsulfonyl)benzamide

2-chloro-*N*-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-5-(methylthio) benzamide:

2-chloro-*N*-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-5-(methylsulfonyl)benzamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}pyridine-4-carboxamide hydrochloride:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-3-fluoroisonicotinamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2,4-dimethylpyrimidine-5-carboxamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(4-fluorophenyl)acetamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(pyridin-2-yl)acetamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(pyridin-3-yl)acetamide:

N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(pyridin-4-yl)acetamide:

4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-[(4-methylthiazol-5-yl)methyl]aniline:

1-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-3-(4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl)urea:
 1-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-3-(4-methylthiazol-5-yl)urea:
 1-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-3-(4-methylpyrimidin-5-yl)urea:
 4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(4-methylthiazol-5-yl)benzamide:
 4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,6-difluorophenyl)benzamide:
N-(4-[4-chloro-5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)-4-methylthiazole-5-carboxamide:
N-(4-[4-chloro-5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)-2-(pyridin-2-yl)acetamide:
N-(4-[5-(fluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)-4-methylthiazole-5-carboxamide:
N-(4-[5-(difluoromethyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)-4-methylthiazole-5-carboxamide:

or a tautomer, prodrug, N-oxide, pharmaceutically acceptable ester, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

43. A compound selected from:

N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-4-methylthiazole-5-carboxamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-2methyl benzamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-2,3-difluorobenzamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-2,6-difluorobenzamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]nicotinamide:
N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]isonicotinamide:

N-[4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:
N-[4-(4-chloro-3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-4-methylthiazole-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-5-methylisoxazole-4-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-2-methylbenzamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-2,3-difluorobenzamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}nicotinamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}isonicotinamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-3-fluoroisonicotinamide:
3,5-dichloro-*N*-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}isonicotinamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:
N-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-*N*,4-dimethylpyrimidine-5-carboxamide:
N-{4-[4-chloro-5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide:
N-{4-[4-chloro-5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-2-(pyridin-2-yl)acetamide:

1-{4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-3-(4-methylpyrimidin-5-yl)urea:
N-(4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl)-2,6-dichlorobenzamide:
 4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,3-difluorophenyl)-3-fluorobenzamide:
 4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,6-difluorophenyl)-3-fluorobenzamide:
N-(4-[4-chloro-5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxamide;
 3,5-dichloro-*N*-(4-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-fluorophenyl)isonicotinamide:
N-(2-chloro-6-fluorophenyl)-4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorobenzamide:
N-(4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3,5-difluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:
 {4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl}-1-phenylcyclobutanecarboxamide:
N-(4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl)-4-methyloxazole-5-carboxamide:
 4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluoro-*N*-(4-methylpyrimidin-5-yl) benzamide: and
N-(4-[3-cyclopropyl-5-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl)-2,6-difluorobenzamide and *N*-(4-[5-cyclopropyl-3-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-fluorophenyl)-2,6-difluorobenzamide

or a tautomer, prodrug, N-oxide, pharmaceutically acceptable ester, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

44. A compound selected from:

N-(6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide:
N-(6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)-4-methylthiazole-5-carboxamide:

N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-2,4-dimethylthiazole-5-carboxamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide:
 6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-*o*-tolynicotinamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-fluorobenzamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-2,3-difluorobenzamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-2,6-difluorobenzamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]nicotinamide dihydrochloride:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]isonicotinamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-3-fluoroisonicotinamide:
 3,5-dichloro-*N*-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]isonicotinamide:
N-[6-(3,5-dicyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-4-methylthiazole-5-carboxamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-2-methylbenzamide:
 2-chloro-*N*-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}benzamide:
N-(6-(5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)-2-fluorobenzamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-2,3-difluorobenzamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-2,6-difluorobenzamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}picolinamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-3-methylpicolinamide:
N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}nicotinamide:

N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-2-methylnicotinamide:

N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}isonicotinamide:

N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-3-fluoroisonicotinamide:

3,5-dichloro-*N*-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}isonicotinamide:

N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:

N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-2-(pyridin-2-yl)acetamide;

N-{6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-2-(pyridin-4-yl)acetamide;

1-{6-[3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-3-(4-methylthiazol-5-yl)urea:

6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,3-difluorophenyl)nicotinamide:

6-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,6-difluorophenyl)nicotinamide:

N-{6-[4-chloro-5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}-4-methylthiazole-5-carboxamide:

N-{2-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyrimidin-5-yl}-2,6-difluorobenzamide:

N-{2-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyrimidin-5-yl}-4-methylthiazole-5-carboxamide:

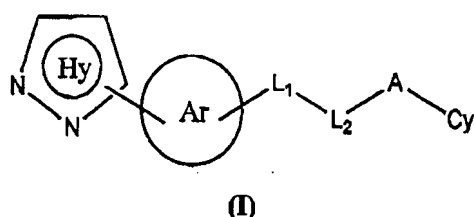
N-{2-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyrimidin-5-yl}-4-methylpyrimidine-5-carboxamide:

or a tautomer, prodrug, *N*-oxide, pharmaceutically acceptable ester, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

45. A compound of formula

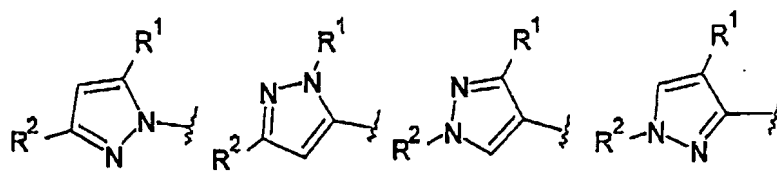
WO 2011/042797

PCT/IB2010/002535



or a tautomer, prodrug, N-oxide, pharmaceutically acceptable ester or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

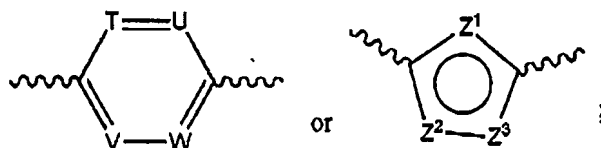
Ring Hy represents



optionally substituted with R''';

R¹ and R² are the same or different and are independently selected from CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, substituted or unsubstituted C₍₃₋₅₎cycloalkyl, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b, CN and COOH, wherein at least one of R¹ and R² is cyclopropyl;

Ring Ar represents:



T, U, V and W are the same or different and are independently selected from CR^a and N;

Z¹, Z² and Z³ are the same or different and are independently selected from CR^a, CR^aR^b, O, S and -NR^a, with the proviso that at least one of Z¹, Z² and Z³ represents O, S or -NR^a;

L₁ and L₂ together represent -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, or -S(=O)_qNH- or -NH-CR'R''-;

A is absent or selected from -(CR'R'')-, O, S(=O)_q, C(=X) and -NR^a;

R' and R'' are the same or different and are independently selected from hydrogen, hydroxy, cyano, halogen, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkyl group, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkenyl, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkynyl, and substituted or unsubstituted C₍₃₋₅₎ cycloalkyl, or R' and R'' may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-6 member

ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be same or different and are selected from O, NR^a and S;

R''' is selected from hydrogen, hydroxy, cyano, halogen, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkyl group, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkenyl, substituted or unsubstituted C₍₁₋₆₎ alkynyl, and substituted or unsubstituted C₍₃₋₅₎cycloalkyl;

each occurrence of X is independently selected from O, S and -NR^a;

Cy is selected from monocyclic substituted or unsubstituted cycloalkyl group, monocyclic substituted or unsubstituted heterocyclyl, monocyclic substituted or unsubstituted aryl, and monocyclic substituted or unsubstituted heteroaryl;

each occurrence of R^a and R^b are the same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, -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, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, and substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or when R^a and R^b are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which may be the same or different and are selected from O, NR^c and S;

each occurrence of R^c and R^d may be same or different and are independently selected from hydrogen, nitro, hydroxy, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, or when two R^c and/or R^d substituents are directly bound to the same atom, they may be joined to form a substituted or unsubstituted saturated or unsaturated 3-10 member ring, which may optionally include one or more heteroatoms which are the same or different and are selected from O, NH and S;

each occurrence of Y is selected from O, S and -NR^a; and

each occurrence of q independently represents 0, 1 or 2;

the compound of formula (I) does not include

N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-1-(difluoromethyl)-5-methyl-1H-Pyrazole-3-carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-1-methyl-4-nitro-1H-Pyrazole-5-carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-(1-ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-isoxazolecarboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3-(2-methoxyphenyl)-5-isoxazole carboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-cyclopropanecarboxamide; N-[4-[5-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-Pyridinecarboxamide; N-[4-[3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-3-Pyridine carboxamide; or N-benzyl-6-(3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridazin-3-amine.

46. The compound of claim 45, wherein R¹ is cyclopropyl.

47. A method of modulating store-operated calcium (SOC) channel activity comprising contacting the SOC channel complex, or portion thereof, with a compound of any one of claims 1-46.

48. A method of modulating calcium release activated calcium channel (CRAC) activity in a mammal comprising administering to the mammal a compound of any of claims 1-46, wherein the compound of any one of claims 1-46 modulates CRAC activity in the mammal.

49. A method of inhibiting store-operated calcium entry (SOCE) activation of nuclear factor of activated T cells (NFAT) in a mammal comprising administering to the mammal a compound of any one of claims 1-46 wherein the compound of any one of claims 1-46 inhibits SOCE activation of NFAT in the mammal.

50. A method of decreasing cytokine release by inhibiting the SOCE activation of NFAT in a mammal comprising administering to the mammal a compound of any one of claims 1-46, wherein the compound of any one of claims 1-46 decreases cytokine release in the mammal.

51. Use of a compound in any one of claims 1-46 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease, disorder, or condition that would benefit from modulation of calcium release-activated calcium (CRAC) channel.

52. A method of inhibiting immune cell activation comprising administering to an immune cell a compound of any of claims 1-46.

53. A method of inhibiting T-cell and/or B-cell proliferation in response to an antigen, comprising administering to a T-cell and/or B-cell cell a compound of any one of claims 1-46.

54. A method of inhibiting cytokine production in a cell, comprising administering to the cell a compound of any one of claims 1-46.

55. The method of claim 54, wherein the cytokine is selected from IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF α , and combinations thereof.

56. A method of modulating an ion channel in a cell, wherein the ion channel is involved in immune cell activation, comprising administering to the cell a compound of any one of claims 1-46.

57. The method of claim 56, wherein the ion channel is a Ca²⁺-release-activated Ca²⁺ channel (CRAC).

58. A pharmaceutical composition, comprising a compound of any one of claims 1-46 and a pharmaceutically acceptable carrier.

59. The pharmaceutical composition of claim 58, further comprising one or more additional therapeutic agents selected from anti-inflammatory agent, immunosuppressive agents, steroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, antihistamines, analgesics, and suitable mixtures thereof.

60. A method of treating cancer comprising the step of administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-46.

61. A method of reducing an inflammation in a subject in need thereof comprising the step of administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-46.

62. A method of treating an autoimmune disorder comprising the step of administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-46.

63. The method of claim 62, wherein the autoimmune disorder is chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, allergic rhinitis, asthma, multiple sclerosis, psoriasis, Crohn's disease, colitis, ulcerative colitis, arthritis, bone diseases associated with increased bone resorption, or chronic obstructive airway disease.

64. The method of claim 62, wherein the autoimmune disorder is rheumatoid arthritis.

65. The method of claim 62, wherein the autoimmune disorder is multiple sclerosis.

66. The method of claim 62, wherein the autoimmune disorder is asthma,

67. A method for the treatment of calcium release-activated calcium (CRAC) channel associated diseases or disorders, comprising the step of administering to a subject in need thereof an effective amount of compound of any one of claims 1-46.

68. A method of claim 67, further comprising the step of administering simultaneously or sequentially to a subject in need thereof at least one other anti-inflammatory agent, immunosuppressive agent, steroid, non-steroidal anti-inflammatory agent, antihistamine, analgesic, or a mixture thereof.

69. A method of claim 67, wherein the calcium release-activated calcium (CRAC) channel associated disease, disorder or condition is an immune system-related disease, a disease or disorder involving inflammation, a hepatic disease or disorder, or a renal disease or disorder.

70. A method of claim 69, wherein the CRAC channel associated disease, disorder or condition is selected from:

inflammation, glomerulonephritis, uveitis, hepatic diseases or disorders, renal diseases or disorders, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, vasculitis, dermatitis, osteoarthritis, inflammatory muscle disease, allergic rhinitis, vaginitis, interstitial cystitis, scleroderma, osteoporosis, eczema, allogeneic or xenogeneic transplantation, graft rejection, graft-versus-host disease, lupus erythematosus, pulmonary fibrosis, dermatomyositis, thyroiditis, myasthenia gravis, autoimmune hemolytic anemia, cystic fibrosis, chronic relapsing hepatitis, primary biliary cirrhosis, allergic conjunctivitis, hepatitis, atopic dermatitis, asthma, Sjogren's syndrome, organ transplant rejection, multiple sclerosis, Guillain-Barre, autoimmune uveitis, autoimmune hemolytic anemia, pernicious anemia, autoimmune thrombocytopenia, temporal arteritis, anti-phospholipid syndrome, vasculitides such as Wegener's granulomatosis, Behcet's disease, psoriasis, dermatitis herpetiformis, pemphigus vulgaris, vitiligo, Crohn's disease, colitis, ulcerative colitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, Type 1 or immune-mediated diabetes mellitus, Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune oophoritis and orchitis, autoimmune disorder of the adrenal gland, systemic lupus erythematosus, polymyositis, dermatomyositis, ankylosing spondylitis, transplant rejection, skin graft rejection, arthritis, bone diseases associated with increased bone resorption, ileitis, Barrett's syndrome, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive airway disease, corneal

dystrophy, trachoma, onchocerciasis, sympathetic ophthalmitis, endophthalmitis, gingivitis, periodontitis, tuberculosis, leprosy, uremic complications, nephrosis, sclerodermitis, psoriasis, chronic demyelinating diseases of the nervous system, AIDS-related neurodegeneration, Alzheimer's disease, infectious meningitis, encephalomyelitis, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis viral or autoimmune encephalitis, autoimmune disorders, immune-complex vasculitis, systemic lupus and erythematoses, systemic lupus erythematosus (SLE), cardiomyopathy, ischemic heart disease hypercholesterolemia, atherosclerosis, preeclampsia; chronic liver failure, brain and spinal cord trauma, and cancer.

71. A method for suppressing the immune system of a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of any one of claims 1-46.

72. A method for treating or preventing an allergic disorder in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of any one of claims 1-46.

73. The method of claim 72, wherein the disorder is allergic rhinitis, sinusitis, rhinosinusitis, chronic otitis media, recurrent otitis media, drug reactions, insect sting reactions, latex reactions, conjunctivitis, urticaria, anaphylaxis reactions, anaphylactoid reactions, atopic dermatitis, asthma, or food allergies.

- / -

Bogotá D.C., Abril 12 de 2012 - 08:32:29

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				<u>590.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-075407- -00000-0000

Fecha: 2012-05-08 15:52:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 220

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

. Abril 12 de 2012 - 08:32:38

220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
NIT : 800.176.089-2					
- / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0045371	
				Bogotá D.C., Mayo 08 de 2012 - 15:48:27	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	26869	15/03/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	29168	23/03/2012		60.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31941	29/03/2012		600.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31942	29/03/2012		600.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31943	29/03/2012		600.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
63 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES			30.000.00	1.890.000.00
					\$1.890.000.00
SON: **UN MILL&OACUTE;N OCHOCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-075407- -00000-0000					
Fecha: 2012-05-08 15:52:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folic: 220					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Mayo 8 de 2012 - 15:48:28					



No. 12-075407- -00000-0000

Fecha: 2012-05-08 15:52.29

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 220

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐