

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 853**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)	C07D 403/10	(2006.01)
C07D 401/00	(2006.01)	A61K 31/50	(2006.01)		
C07D 403/00	(2006.01)	A61K 31/497	(2006.01)		
C07D 405/00	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)		
C07D 409/00	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
C07D 411/00	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 413/00	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 417/00	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 419/00	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)		
C07D 239/02	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2006 E 06719652 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1848435**

54 Título: **Compuestos contra la inflamación y utilizaciones relacionadas con el sistema inmunitario**

30 Prioridad:

25.01.2005 US 646683 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.04.2016

73 Titular/es:

**SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
45 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**SUN, LIJUN;
CHEN, SHOUJUN;
JIANG, JUN;
YU, CHIH-YI y
XIE, YU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 567 853 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos contra la inflamación y utilizaciones relacionadas con el sistema inmunitario

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos químicos biológicamente activos, es decir derivados de pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo que pueden utilizarse para la inmunosupresión o para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos o trastornos inmunitarios.

Antecedentes de la invención

- 10 La inflamación es un mecanismo que protege a los mamíferos de patógenos invasores. Sin embargo, aunque la inflamación transitoria es necesaria para proteger a un mamífero de infecciones, la inflamación incontrolada produce daño en los tejidos y es la causa subyacente de muchas enfermedades. La inflamación se inicia por lo general por la unión de un antígeno a un receptor del antígeno de linfocitos T. La unión del antígeno por un linfocito T se inicia por la entrada del calcio en las células a través de canales de ion calcio, tales como los canales de Ca^{2+} activados por la liberación de Ca^{2+} (CRAC). La entrada de ion calcio a su vez inicia una cascada de señalización que conduce a la activación de estas células y a una respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de citocinas.

- 15 La interleucina 2 (IL-2) es una citocina que segrega los linfocitos T en respuesta a la entrada del ion calcio en las células. IL-2 modula los efectos inmunológicos en muchas células del sistema inmunitario. Por ejemplo, es un potente mitógeno de linfocitos T que se requiere para la proliferación de linfocitos T, favoreciendo su evolución de la fase G1 a la S del ciclo celular; estimula el crecimiento de las células NK; y actúa como un factor de crecimiento para los linfocitos B y estimula la síntesis de anticuerpos.

- 20 IL-2, aunque útil en la respuesta inmunitaria, puede originar varios problemas. IL-2 daña la barrera sangre-cerebro y el endotelio de los vasos cerebrales. Estos efectos pueden ser las causas subyacentes de efectos neuropsiquiátricos observados con el tratamiento con IL-2, p. ej. fatiga, desorientación y depresión. Además altera el comportamiento electrofisiológico de las neuronas.

- 25 Debido a sus efectos tanto sobre los linfocitos T como los B, IL-2 es el principal regulador central de las respuestas inmunitarias. Desempeña una función en las reacciones inflamatorias, la vigilancia tumoral, y la hematopoyesis. También afecta a la producción de otras citocinas, provocando la secreción de IL-1, FNT- α y FNT- β , así como estimulando la síntesis de IFN- γ en los leucocitos periféricos.

- 30 Los linfocitos T que son incapaces de producir IL-2 se vuelven inactivos (anérgicos). Esto les hace potencialmente inertes a cualquier estimulación antigénica que puedan recibir en el futuro. Como resultado, los agentes que inhiben la producción de IL-2 pueden utilizarse para inmunosupresión o para tratar o prevenir inflamaciones y trastornos inmunitarios. Este método ha sido validado clínicamente con fármacos inmunosupresores tales como ciclosporina, FK506 y RS61443. A pesar de esta prueba de concepto, los agentes que inhiben la producción de IL-2 quedan lejos del ideal. Entre otros problemas, las limitaciones de eficacia y los efectos secundarios indeseados (incluidas la nefrotoxicidad dependiente de la dosis y la hipertensión) dificultan su uso.

- 35 La sobreproducción de citocinas proinflamatorias aparte de IL-2 ha intervenido también en muchas enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, interleucina 5 (IL-5), una citocina que aumenta la producción de eosinófilos, aumenta en el asma. La sobreproducción de IL-5 está relacionada con la acumulación de eosinófilos en la mucosa bronquial asmática, un sello distintivo de la inflamación alérgica. Por lo tanto, los pacientes con asma y otros trastornos inflamatorios que conllevan la acumulación de eosinófilos se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhiben la producción de IL-5.

- 40 La interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) se han identificado como mediadoras de la hipercontractilidad de los músculos lisos hallada en la enfermedad intestinal inflamatoria y el asma. Por lo tanto, los pacientes con asma y enfermedad intestinal inflamatoria se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhiben la producción de IL-4 e IL-13.

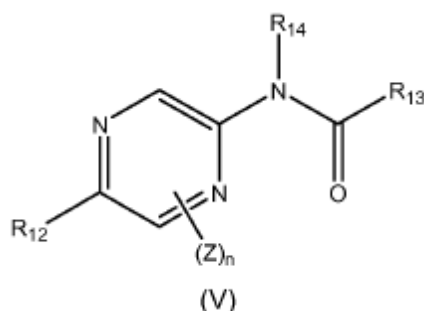
- 45 El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) es un regulador de maduración de la población del linaje de granulocitos y macrófagos y ha intervenido como factor clave en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Se ha demostrado que el bloqueo de anticuerpos anti-GM-CSF mejora las enfermedades autoinmunitarias. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos fármacos que inhiben la producción de GM-CSF sería beneficioso para pacientes con una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.

- 50 Hay necesidad continua de nuevos fármacos que superen una o más de las carencias de fármacos actualmente utilizados para la inmunosupresión o en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos autoinmunitarios. Las propiedades deseables de los nuevos fármacos incluyen la eficacia contra enfermedades o trastornos que actualmente son intratables o poco tratables, nuevos mecanismos de actuación, biodisponibilidad oral y/o efectos secundarios reducidos.

Compendio de la invención

Esta invención cumple las necesidades anteriormente mencionadas por proporcionar determinados derivados de pirazolina y piridazolina que inhiben la actividad de canales de iones CRAC e inhiben la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, FNT- α e IFN- γ . Estos compuestos son especialmente útiles para inmunosupresión y/o para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos o trastornos inmunitarios.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (V):



o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_{12} es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un halógeno, ciano, nitro, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pOR_{17}$, $-NR_{17}S(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pNR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-C(X_3)R_{17}$, $-C(X_3)OR_{17}$, $-C(X_3)SR_{17}$, $-C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{17}C(X_3)R_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)OR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)SR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-OC(X_3)R_{17}$, $-OC(X_3)OR_{17}$, $-OC(X_3)SR_{17}$, $-SC(X_3)OR_{17}$, $-SC(X_3)SR_{17}$, $-OC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-SC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-X_5P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})(X_5R_{17})$;

R_{13} es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un halógeno, ciano, nitro, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pOR_{17}$, $-S(O)_pNR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-C(X_3)R_{17}$, $-C(X_3)OR_{17}$, $-C(X_3)SR_{17}$, $-C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{17}C(X_3)R_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)OR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)SR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-OC(X_3)R_{17}$, $-OC(X_3)OR_{17}$, $-OC(X_3)SR_{17}$, $-SC(X_3)OR_{17}$, $-SC(X_3)SR_{17}$, $-OC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-SC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-X_5P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})(X_5R_{17})$;

R_{14} en cada caso se selecciona independientemente de $-H$, un alquilo, $-COR_{20}$ o $-C(O)OR_{20}$;

R_{15} y R_{16} , en cada caso son, independientemente, H , un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R_{15} y R_{16} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{17} y R_{18} , en cada caso son, independientemente, H , un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R_{19} , en cada caso, es independientemente H , un halógeno, un alquilo, $-OR_{17}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$;

R_{20} , en cada caso, es independientemente H , o un alquilo;

X_3 es $=O$, $=S$ o $=NR_{19}$;

X₄ es =O o =S;

X₅ es -O- o -S-;

p es 1 o 2; y

5 cada Z se selecciona independientemente del grupo consistente en un alquilo inferior, un haloalquilo inferior; un halógeno, un alcoxi inferior, un alquilsulfanilo inferior, ciano, nitro o haloalcoxi inferior; y n es 0, 1 o 2.

10 Un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables es especialmente útil para inhibir la activación (p. ej., la activación en respuesta a un antígeno) de células inmunitarias (p. ej., linfocitos T y/o linfocitos B). En especial, un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables puede inhibir la producción de determinadas citocinas que regulan la activación de células inmunitarias. Por ejemplo, un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables puede inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, FNT- α e IFN- γ o una de sus combinaciones. Además, un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables puede modular la actividad de uno o más canales iónicos que intervienen en la activación de células inmunitarias, tales como los canales iónicos CRAC.

15 En una realización, los compuestos de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles para inhibir la desgranulación de los mastocitos. La desgranulación de los mastocitos ha estado involucrada en reacciones alérgicas.

20 Un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables es especialmente útil para la inmunosupresión o para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

25 La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables; y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para la inmunosupresión y el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

30 La invención incluye además un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria como se define en las reivindicaciones y de trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y de trastornos inmunitarios. Esto puede comprender además la administración a un individuo de otro agente aparte o en una composición de la combinación con el compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

35 La invención incluye además un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en la supresión del sistema inmunitario de un individuo. Esto puede comprender además la administración a un individuo de otro agente aparte o en una composición de la combinación con el compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

40 La invención incluye además un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en la inhibición de la activación de inmunocitos, incluida la inhibición de la proliferación de linfocitos T y/o linfocitos B, *in vivo* o *in vitro*.

45 La invención incluye además un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en la inhibición de la producción de citocinas en una célula (p. ej., en la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, FNT- α e/IFN- γ) *in vivo* o *in vitro*.

50 La invención incluye además un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en la modulación de la actividad del canal iónico (p. ej., CRAC) *in vivo* o *in vitro*.

La invención puede ponerse en práctica con un compuesto de la invención solo, o en combinación con otros agentes, tales como otros agentes inmunosupresores, o agentes para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria

como se define en las reivindicaciones y de trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y de trastornos inmunitarios.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

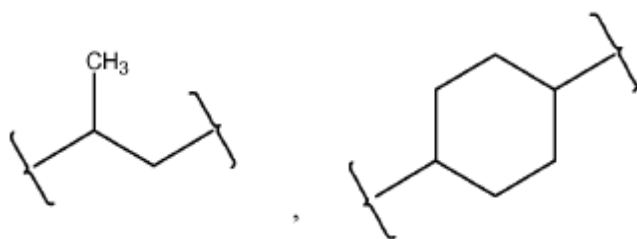
5 A menos que se especifique de otra manera, los términos siguientes utilizados en la presente memoria se definen de la manera siguiente:

10 Como se emplea en la presente memoria, la expresión un “anillo aromático” o “arilo” significa un anillo aromático monocíclico o policíclico o un radical anular que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo, toliilo, antraceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo y naftiilo. Un grupo arilo puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (incluido sin limitación, alquilo (preferiblemente, alquilo inferior o alquilo sustituido con uno o más halógenos), hidroxilo, alcoxi (preferiblemente, alcoxi inferior), alquilsulfanilo, ciano, halo, amino y nitro. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono.

15 Como se emplea en la presente memoria, el término “alquilo” significa una cadena lineal saturada o hidrocarburo acíclico ramificado que tiene normalmente de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturada representativos comprenden metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados comprenden isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo.

25 Grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen amino, alquilamino, alcoxi, alquilsulfanilo, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, arilsulfanilo, arilamino, carbociclilo, carbociclioxi, carbocicliilitio, carbocicliamino, heterociclilo, heterociclioxi, heterocicliamino y heterocicliilitio. Los alquilos inferiores se prefieren por lo general para los compuestos de esta invención.

30 El término alquilenilo se refiere a un grupo alquilo o a un grupo cicloalquilo que tiene dos puntos de fijación a dos restos (p. ej., $\{-\text{CH}_2-\}$, $\{-\text{CH}_2\text{CH}_2-\}$,



etc., en donde las llaves indican los puntos de fijación). Los grupos alquilenilo pueden estar sustituidos o insustituidos con uno o más sustituyentes.

35 Un grupo aralquilo se refiere a un grupo arilo que está unido a otro resto mediante un enlazador alquilenilo. Los grupos aralquilo pueden estar sustituidos o insustituidos con uno o más sustituyentes.

El término “alcoxi”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi que está unido a otro resto mediante un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 El término “alquilsulfanilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo que está unido a otro resto mediante un átomo de azufre. Los grupos alquilsulfanilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término “arilsulfanilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo que está unido a otro resto mediante un átomo de azufre. Los grupos arilsulfanilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

La expresión “éster alquílico”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-C(O)OR_{32}$, en donde R_{32} es un grupo alquilo. Un éster alquílico inferior es un grupo representado por la fórmula $-C(O)OR_{32}$, en donde R_{32} es un grupo alquilo inferior.

5 Un grupo “heteroalquilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más carbonos en la cadena alquílica sustituido con un -O-, -S- o -NR₂₇-, en donde R_{27} es H o un alquilo inferior. Los grupos heteroalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

10 El término “alquilamino”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno ha sido remplazado por un grupo alquilo. El término “dialquilamino”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo amino en el que dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno han sido remplazados por grupos alquilo, en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos alquilamino y dialquilamino pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

15 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “alquenilo” significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene normalmente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenilos de cadena lineal o ramificada representativos comprenden vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

20 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “alquinilo” significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene normalmente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquinilos de cadena lineal o ramificada representativos comprenden acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinil-1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

25 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “cicloalquilo” significa un radical alquilo monocíclico o policíclico que normalmente tiene de 3 a 14 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo y ciclodecilo, adamantilo, decahidronaftanilo, octahidropentaleno y biciclo[1.1.1]pentanilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

30 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “cicloalquenilo” significa un radical alquenilo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y que tiene normalmente de 5 a 14 átomos de carbono. Los cicloalquenilos representativos comprenden ciclopentenilo, ciclopentadienenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienenilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatrienilo, ciclooctatetraenilo, ciclónonenilo, ciclónonadienilo, ciclodecenilo y ciclodecadienilo. Los grupos cicloalquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “heterociclo” o “heterociclilo” significa un anillo heterocíclico monocíclico o policíclico (que normalmente tiene de 3 a 14 eslabones) que es un anillo saturado o un anillo insaturado no aromático. Un heterociclo de 3 eslabones puede contener hasta 3 heteroátomos, y un heterociclo de 4 a 14 eslabones puede contener de 1 a aproximadamente 8 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno y azufre, incluidos sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos comprenden morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 4H-piranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopiranilo. Un heteroátomo puede sustituirse por un grupo protector conocido por cualquier expertos en la técnica, por ejemplo, el hidrógeno o un nitrógeno pueden sustituirse por un grupo terc.butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes (incluidos sin limitación un halógeno, un alquilo, un haloalquilo o un arilo). Únicamente los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos están contemplados en esta definición.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “heteroaromático” o “heteroarilo” significa un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico (o uno de sus radicales) que comprende eslabones del anillo de átomos de carbono y uno o más eslabones del anillo de heteroátomos (tal como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Normalmente, el anillo heteroaromático tiene de 5 a 14 eslabones en el anillo en el que al menos 1 eslabón del anillo es un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno. En otra realización, el anillo heteroaromático es un anillo de 5 o 6 eslabones y puede contener de 1 a 4 heteroátomos. En otra realización, el sistema de anillo heteroaromático tiene un anillo de 7 a 14 eslabones y puede contener 1 a 7 heteroátomos. Heteroarilos representativos comprenden piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolizínilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizínilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, tetrazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, cunizaolinilo, purinilo,

pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo o benzo(b)tienilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

Un grupo heteroaralquilo se refiere a un grupo heteroarilo que está unido a otro resto mediante un enlazador alquileo. Los grupos heteroaralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

5 Como se emplea en la presente memoria, el término "halógeno" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o más -H está sustituido por un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃ o -CHICH₃.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi en el que uno o más -H está sustituido por un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen -OCF₃ y -OCHF₂.

15 Las expresiones "bioisótero" y "sustitución bioisostérica" tienen los mismos significados que los generalmente reconocidos en la técnica. Bioisóteros son átomos, iones o moléculas en las que las capas periféricas de los electrones pueden considerarse sustancialmente idénticas. El término bioisótero se utiliza generalmente para referirse a una porción de una molécula en general, en lugar de toda la propia molécula. La sustitución bioisostérica implica utilizar un bioisótero para sustituir a otro con la expectativa de mantener o modificar ligeramente la actividad biológica del primer bioisótero. Los bioisóteros en este caso son por lo tanto átomos o grupos de átomos de similar tamaño, forma y densidad de electrones. Los bioisóteros preferidos de ésteres, amidas o ácidos carboxílicos son compuestos que contienen dos sitios para la aceptación de enlaces de hidrógeno. En una realización, el bioisótero de éster, amida o ácido carboxílico es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 eslabones, tal como un 1H-imidazolilo

20 opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo, [1,2,4]triazolilo o un [1,2,4]oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, los términos "individuo", "paciente" y "animal", se utilizan indistintamente e incluyen una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, lechón, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, conejillo de indias y un ser humano. El individuo, paciente o el animal preferido es un ser humano.

25 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, un "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un "alquenilo inferior" o "alquinilo inferior" se refiere a un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Un alcoxi inferior o un alquilsulfanilo inferior se refiere a un grupo alcoxi o un alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Por lo general se prefieren los sustituyentes inferiores.

30 Cuando un sustituyente específico, tal como un sustituyente alquilo, aparece varias veces en una estructura o resto dado, la identidad del sustituyente es independiente en cada caso y puede ser el mismo que o diferente de otras apariciones de ese sustituyente en la estructura o resto. Además, cada uno de los sustituyentes en las realizaciones específicas y los compuestos ilustrativos de esta invención se prefieren en combinación con otros de dichos sustituyentes en los compuestos de esta invención, incluso si cada uno de dichos sustituyentes no están indicados expresamente como preferidos o no se muestran expresamente en combinación con otros sustituyentes.

35

Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o nomenclaturas. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por su estructura química como por su nomenclatura, y la estructura química y la nomenclatura difieren, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

40 Los sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen cualquier sustituyente que forme un compuesto estable de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un grupo alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen un grupo alquilo, un alcoxi, un alquilsulfanilo, un alquilamino, un dialquilamino, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un haloalquilo, -C(O)NR₂₃R₂₄, -NR₂₅C(O)R₂₆, halo, -OR₂₅, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₂₅, -NR₂₃R₂₄, -SR₂₅, -C(O)OR₂₅, -OC(O)R₂₅, -NR₂₅C(O)NR₂₃R₂₄, -OC(O)NR₂₃R₂₄, -NR₂₅C(O)OR₂₆, -S(O)_pR₂₅, o -S(O)_pNR₂₃R₂₄, en donde R₂₃ y R₂₄, en cada caso son, independientemente, H, un grupo alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo; o R₂₃ y R₂₄ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos es un heterociclilo o un heteroarilo; y R₂₅ y R₂₆ en cada caso son, independientemente, H, un grupo alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo;

50

Además, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquileo, un heterociclilo, y cualquier porción saturada de un grupo alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, aralquilo y heteroaralquilo, también pueden ser sustituidos con =O, =S o =N-R₂₂.

Cuando un grupo heterociclilo, heteroarilo o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, que puede estar sustituido o no sustituido. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

5 Las opciones y combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solamente las que dan lugar a la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para servir para los fines detallados en la presente memoria (p. ej., la administración terapéutica o profiláctica a un individuo). Por lo general, dichos compuestos son estables a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de un exceso de humedad, al menos durante una semana. Dichas opciones y combinaciones serán obvias para cualquier experto en la técnica y pueden determinarse sin experimentación indebida.

15 A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxilo y amino) también incluyen uno de sus derivados protegidos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que una zona o zonas reactivas se bloquean con uno o más grupos protectores. Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, terc-butilo y similares. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido comprenden acetilo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo comprenden bencilo o trimetilsililo (TMS). Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por cualquier experto en la técnica e incluyen los que se encuentran en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 20 1981.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "compuesto(s) de esta invención" y términos similares se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o a una de sus sales, solvatos, o clatratos farmacéuticamente aceptables.

25 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal formada a partir de un grupo ácido y un básico de uno de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1. Las sales ilustrativas incluyen a sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxilo-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere también a una sal preparada a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o la Tabla 1 que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y un base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas sustituidas o no sustituidas con hidroxilo; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxilo-*alquilo* aminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)-amina, 2-hidroxio-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-*alquilo* inferior-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)-amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina o lisina. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere también a una sal preparada a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, que tienen un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen bisulfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico y ácido *p*-toluensulfónico.

50 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a una o más moléculas de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (p. ej., hemihidrato, mono-hidrato, dihidrato, trihidrato o tetrahidrato).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene espacios (p. ej., canales) que tienen una molécula anfitriona (p. ej., un disolvente o agua) atrapada en su interior.

55 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "asma" significa una enfermedad, trastorno o afección pulmonar caracterizada por la obstrucción reversible de las vías respiratorias, la inflamación de las vías respiratorias, y el aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a una variedad de estímulos.

"Inmunosupresión" se refiere a un deterioro de cualquier componente del sistema inmunitario que da lugar a la disminución de la función inmunitaria. Este deterioro se puede medir por cualquier medio convencional incluidos los

análisis de sangre completa de la función de los linfocitos, la detección de la proliferación de linfocitos y la evaluación de la expresión de antígenos de superficie de los linfocitos T. El ensayo de la respuesta a anticuerpos (IgM) primarios de glóbulos rojos antioveja (SRBC) (por lo general denominado ensayo de placa) es un método específico. Este y otros métodos se describen en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E. y Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. La medición de la respuesta inmunitaria a un inmunógeno dependiente de linfocitos T es otro ensayo particularmente útil (Dean, J.H., House, R.V. y Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals". En *Principles and Methods of Toxicology*: Cuarta edición (A.W. Hayes, Ed.), págs. 1415-1450, Taylor & Francis, Filadelfia, Pensilvania).

Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar individuos con trastornos inmunitarios. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "trastorno inmunitario" significa una enfermedad, trastorno o afección causada por el sistema inmunitario de un animal, incluidos los trastornos autoinmunitarios. Los trastornos inmunitarios se incluyen aquellas enfermedades, trastornos o afecciones que tienen un componente inmunitario y los que interviene sustancial o totalmente el sistema inmunitario. Los trastornos autoinmunitarios son aquellas en las que el propio sistema inmunitario del animal se ataca por error, dirigiéndose de este modo a las células, tejidos y/u órganos del propio cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria está dirigida contra el sistema nervioso en la esclerosis múltiple y el intestino en la enfermedad de Crohn. En otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso diseminado (lupus), los tejidos y los órganos afectados pueden variar entre personas con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otra puede haber afectadas la piel, los riñones y los pulmones. En última instancia, el daño a ciertos tejidos por el sistema inmunitario puede ser permanente, como con la destrucción de las células productoras de insulina del páncreas en la diabetes mellitus tipo 1. Los trastornos autoinmunitarios específicos que pueden mejorarse usando los compuestos y métodos de esta invención incluyen, sin limitación, trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias, tales como Guillain-Barré y la uveítis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de la sangre (p. ej., anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de los vasos sanguíneos (p. ej., arteritis de la temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, y la enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunitarios de la piel (p. ej., psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar y vitiligo), trastornos autoinmunitarios del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (p. ej., diabetes mellitus tipo 1 o inmunomediada, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ovaritis y orquitis autoinmunitaria, y el trastorno autoinmunitario de las glándulas suprarrenales); y trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos (incluidos el tejido conjuntivo y las enfermedades del sistema músculoesquelético) (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante y el síndrome de Sjogren). Además, otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad de injerto contra huésped y trastornos alérgicos, también se incluyen en la definición de trastornos inmunitarios en la presente memoria. Debido a que numerosos trastornos del sistema inmunitario son causados por la inflamación, existe un cierto solapamiento entre los trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y los trastornos inflamatorios. Para esta invención, en el caso de dicho trastorno solapante, se puede considerar ya sea un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio. "Tratamiento de un trastorno inmunitario" en la presente memoria se refiere a la administración de un compuesto o una composición de la invención a un individuo, que tiene un trastorno inmunitario, un síntoma de dicha enfermedad o una predisposición hacia dicha enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar o prevenir el trastorno autoinmunitario, los síntomas del mismo o la predisposición hacia él.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "trastorno alérgico" significa una enfermedad, afección o trastorno relacionado con una respuesta alérgica contra sustancias normalmente inocuas. Estas sustancias pueden encontrarse en el medio ambiente (tales como los contaminantes y aeroalérgenos del aire interior) o pueden ser no ambientales (tales como los que producen alergias dermatológicas o alimentarias). Los alérgenos pueden entrar en el cuerpo a través de una serie de rutas, incluidas por inhalación, ingestión, contacto con la piel o inyección (incluyendo por picadura de insecto). Muchos trastornos alérgicos están relacionados con la atopía, predisposición para generar el anticuerpo alérgico IgE. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar las células cebadas en cualquier parte del cuerpo, los individuos atópicos expresan a menudo la enfermedad en más de un órgano. Para el propósito de esta invención, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se produce tras la reexposición al alérgeno sensibilizante, que a su vez provoca la liberación de mediadores inflamatorios. Los trastornos alérgicos incluyen, sin limitación, la rinitis alérgica (p. ej., fiebre del heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxia y reacciones anafilactoides, dermatitis atópica, asma y alergias a alimentos.

Los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o para tratar individuos con trastornos inflamatorios. Como se emplea en la presente memoria, un "trastorno inflamatorio" significa una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por la inflamación de los tejidos del cuerpo o con un componente inflamatorio. Éstas incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación general. Ejemplos de dichos trastornos inflamatorios incluyen: rechazo de trasplantes, incluido el rechazo de injerto de piel; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, incluidos la artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas relacionadas con el

5 aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; trastornos pulmonares inflamatorios tales como el asma, el síndrome de la dificultad respiratoria del adulto, y la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; trastornos inflamatorios del ojo, incluyendo la distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, la oftalmía simpática y la endoftalmía; trastornos inflamatorios crónicos de las encías, incluidas la gingivitis y la periodontitis; la tuberculosis; la lepra; enfermedades inflamatorias de los riñones, incluidas las complicaciones urémicas, la glomerulonefritis y la nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel incluidos la esclerodermatitis, la psoriasis y el eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluidas las enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, la esclerosis múltiple, la neurodegeneración relacionada con el SIDA y la enfermedad de Alzheimer, la meningitis infecciosa, la encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmunitaria; los trastornos autoinmunitarios, la vasculitis por inmunocomplejos, lupus diseminado y eritematodes; lupus eritematoso diseminado (LED); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como la cardiomiopatía, la cardiopatía isquémica, la hipercolesterolemia, la aterosclerosis; así como varias otras enfermedades con componentes inflamatorios significativos, incluida la preeclampsia; la insuficiencia hepática crónica, el traumatismo cerebral y de la médula espinal y el cáncer. También puede haber una inflamación general del cuerpo, ejemplificada por el choque por gram-positivas o gram negativas, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia del cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, p. ej., choque asociado a las citocinas proinflamatorias. Dicho choque puede ser provocado, p. ej., por un agente quimioterapéutico usado en la quimioterapia del cáncer. "Tratamiento de un trastorno inflamatorio" en la presente memoria se refiere a la administración de un compuesto o una composición de la invención a un individuo, que tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de dicho trastorno o una predisposición hacia dicho trastorno, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar o prevenir el trastorno inflamatorio, el síntoma del mismo o la predisposición hacia él.

25 Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto en el que se consigue un resultado beneficioso cuando se administra el compuesto a un individuo o, alternativamente, la cantidad de compuesto que posee una actividad deseada *in-vivo* o *in-vitro*. En el caso de los trastornos inflamatorios y los trastornos autoinmunitarios, un resultado clínico beneficioso incluye la reducción en el grado o la gravedad de los síntomas asociados a la enfermedad o trastorno y/o un aumento de la longevidad y/o la calidad de vida del individuo en comparación con el ausencia del tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrado a un individuo dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o afección y de las características del individuo, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmunitario, trastorno alérgico o del grado de inmunosupresión buscado. El experto en la materia será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las cantidades eficaces de los compuestos descritos normalmente oscilan entre aproximadamente 1 mg/mm² al día y aproximadamente 10 gramos/mm² al día, y preferiblemente entre 10 mg/mm² al día y aproximadamente 1 gramo/mm².

40 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Según esta invención, las estructuras químicas representadas en la presente memoria, incluidos los compuestos de esta invención, abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos correspondientes, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (p. ej., geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas, diastereoméricas e isoméricas geométricas. En algunos casos, un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico poseerán actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorados en comparación con otros. En esos casos, se prefieren dichos enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos de un compuesto de esta invención.

45 La expresión "inhibir la producción de IL-2" significa inhibir la síntesis de IL-2 (p. ej., mediante la inhibición de la transcripción (expresión de ARNm), o la traducción (expresión de la proteína)) y/o inhibir la secreción de IL-2 en una célula que tiene capacidad de producir y/o segregar IL-2 (p. ej., linfocitos T). Asimismo, la expresión "inhibir la producción de IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α o INF- γ " significa inhibir la síntesis (p. ej., mediante la inhibición de la transcripción o traducción) y/o inhibir la secreción en una célula que tiene capacidad para producir y/o segregar estas citocinas.

50 Como se emplea en la presente memoria, una composición que "sustancialmente" comprende un compuesto significa que la composición contiene más de aproximadamente 80% en peso, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso y como máximo preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del compuesto.

55 Como se emplea en la presente memoria, una composición que está "sustancialmente exenta" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, y como máximo preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

60 Como se emplea en la presente memoria, una reacción que es "sustancialmente completa" significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80% en peso del producto deseado, más preferiblemente más de

aproximadamente 90% en peso del producto deseado, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso del producto deseado y como máximo preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del producto deseado.

5 Como se emplea en la presente memoria, una mezcla racémica significa el 50% de un enantiómero y el 50% de su correspondiente enantiómero con respecto a todos los centros quirales en la molécula. La invención abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y las mezclas racémicas de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1.

10 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes por métodos bien conocidos, tales como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros se pueden obtener también a partir de intermedios diastereomérica o enantioméricamente puros, reactivos y catalizadores por métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

15 Cuando se administran a un paciente, p. ej., a un animal no humano para uso veterinario o para la mejora de la ganadería, o a un ser humano para uso clínico, los compuestos de la invención se suelen administrar en forma aislada o como forma aislada en una composición farmacéutica. Tal como se utiliza en la presente, "aislado" significa que los compuestos de la invención se separan de otros componentes ya sea de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferiblemente un cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica de síntesis. Preferiblemente, los compuestos de la invención se purifican mediante técnicas convencionales. Como se
20 emplea en la presente memoria, "purificado" significa que cuando se aísla, la cepa contiene al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, de un único compuesto de la invención por peso de la cepa.

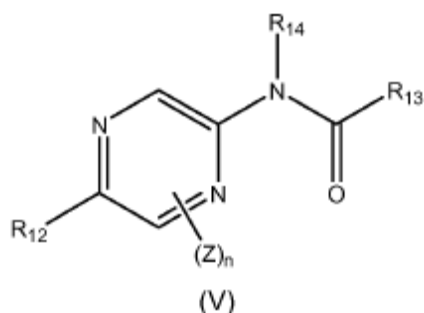
Sólo se contemplan esas opciones y combinaciones de sustituyentes que dan lugar a una estructura estable. Dichas
25 opciones y combinaciones serán evidentes para cualquier experto en la técnica y pueden determinarse sin excesiva experimentación.

La invención puede entenderse más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que pretenden ilustrar realizaciones no limitativas de la invención.

Realizaciones específicas

30 La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son particularmente útiles para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios y trastornos alérgicos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (V):



o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

35 R₁₂ es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un halógeno, ciano, nitro, -OR₁₇, -SR₁₇, -S(O)_pR₁₇, -S(O)_pOR₁₇, -OS(O)_pR₁₇, -OS(O)_pOR₁₇, -NR₁₇S(O)_pR₁₇,
40 -S(O)_pNR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, -C(X₃)R₁₇, -C(X₃)OR₁₇, -C(X₃)SR₁₇, -C(X₃)NR₁₅R₁₆, -NR₁₇C(X₃)R₁₈, -NR₁₇C(X₃)OR₁₈, -NR₁₇C(X₃)SR₁₈, -NR₁₇C(X₃)NR₁₅R₁₆, -OC(X₃)R₁₇, -OC(X₃)OR₁₇, -OC(X₃)SR₁₇, -SC(X₃)OR₁₇, -SC(X₃)SR₁₇, -OC(X₃)NR₁₅R₁₆, -SC(X₃)NR₁₅R₁₆, -P(X₄)(X₅R₁₇)₂, -X₅P(X₄)(X₅R₁₇)₂, -P(X₄)(R₁₇)₂, -P(X₄)(R₁₇)(X₅R₁₇);

- R₁₃ es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un halógeno, ciano, nitro, -OR₁₇, -SR₁₇, -S(O)_pR₁₇, -S(O)_pOR₁₇, -OS(O)_pR₁₇, -OS(O)_pOR₁₇, -S(O)_pNR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, -C(X₃)R₁₇, -C(X₃)OR₁₇, -C(X₃)SR₁₇, -C(X₃)NR₁₅R₁₆, -NR₁₇C(X₃)R₁₈, -NR₁₇C(X₃)OR₁₈, -NR₁₇C(X₃)SR₁₈, -NR₁₇C(X₃)NR₁₅R₁₆, -OC(X₃)R₁₇, -OC(X₃)OR₁₇, -OC(X₃)SR₁₇, -SC(X₃)OR₁₇, -SC(X₃)SR₁₇, -OC(X₃)NR₁₅R₁₆, -SC(X₃)NR₁₅R₁₆, -P(X₄)(X₅R₁₇)₂, -X₅P(X₄)(X₅R₁₇)₂, -P(X₄)(R₁₇)₂, -P(X₄)(R₁₇)(X₅R₁₇);
- R₁₄ en cada caso se selecciona independientemente de -H, un alquilo, -COR₂₀ o -C(O)OR₂₀;
- R₁₅ y R₁₆, en cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₅ y R₁₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R₁₇ y R₁₈, en cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;
- R₁₉, en cada caso, es independientemente -H, un halógeno, un alquilo, -OR₁₇, -NR₁₅R₁₆, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇ o -C(O)NR₁₅R₁₆;
- R₂₀, en cada caso, es independientemente H, o un alquilo;
- X₃ es =O, =S o =NR₁₉;
- X₄ es =O o =S;
- X₅ es -O- o -S-;
- p es 1 o 2; y
- Z y n son como se define para la fórmula (V).
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), n es 0.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), n es 1. En un aspecto de esta realización, Z es un halógeno.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), n es 2. En un aspecto de esta realización, Z, para caso, es independientemente un halógeno.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R₁₄ es H.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R₁₄ es un alquilo inferior, tal como metilo.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido, un antraceno opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un furilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un pirrolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un imidazolilo opcionalmente sustituido, un indolizililo opcionalmente sustituido, un opcionalmente tiazolilo sustituido, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un isotiazolilo opcionalmente sustituido, un piridazinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo opcionalmente sustituido, un triazinilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un tiadiazolilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un tetrazolilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, un indolilo opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

5 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{12} es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 eslabones opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R_{12} es un heteroarilo de 5 eslabones opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 eslabones opcionalmente sustituidos incluyen un furilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un pirrolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un imidazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un triazinilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un tiadiazolilo opcionalmente sustituido y un tetrazolilo opcionalmente sustituido.

10 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{12} es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 6 eslabones opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R_{12} es un heteroarilo de 6 eslabones opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 eslabones opcionalmente sustituidos incluyen un piridilo opcionalmente sustituido, un piridazinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido o un triazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R_{12} está insustituido. En otro aspecto de esta realización, R_{12} está sustituido con un sustituyente, por ejemplo, R_{12} está sustituido con un sustituyente que está en orto con respecto a su punto de unión al anillo de pirazina. En otro aspecto de esta realización, R_{12} está sustituido con dos sustituyentes, por ejemplo R_{12} está sustituido con un sustituyente que está en orto con respecto a su punto de unión al anillo de pirazina y otro sustituyente que está en para con respecto al primer sustituyente.

20 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{12} es un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un indolizínilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, un indolilo opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un opcionalmente sustituido azaindolilo, un imidazopiridilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un opcionalmente sustituido pirrolo[2,3]pirimidilo, un piridopirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

25 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{12} es un fenilo opcionalmente sustituido, un tetrazolilo opcionalmente sustituido o un piridinilo opcionalmente sustituido.

30 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{12} es un fenilo opcionalmente sustituido o un piridinilo opcionalmente sustituido.

35 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{12} está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo, y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), $-C(O)H$, $-C(O)OR_{28}$, $-C(O)R_{28}$ y $-C(O)NR_{29}R_{30}$; en donde R_{28} , R_{29} y R_{30} , en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior.

40 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

45 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 eslabones opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R_{13} es un heteroarilo de 5 eslabones opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 eslabones opcionalmente sustituidos incluyen un furilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un pirrolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un imidazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, una isotiazolilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido, un triazinilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un tiadiazolilo opcionalmente sustituido y un tetrazolilo opcionalmente sustituido.

50 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 6 eslabones opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R_{13} es un heteroarilo de 6 eslabones opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 eslabones opcionalmente sustituidos incluyen un piridilo opcionalmente sustituido, un piridazinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido o un triazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R_{13} está insustituido. En otro aspecto de esta realización, R_{13} está sustituido con un sustituyente, por ejemplo, R_{13} está sustituido con un sustituyente que está en orto con respecto a su punto de unión a L o $-NR-C(O)-$. En otro aspecto de esta realización, R_{13} está sustituido con dos sustituyentes, por ejemplo, R_{13} está sustituido con dos sustituyentes que están orto con respecto a su punto de unión a L o $-NR-C(O)-$.

55 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo

- opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un indolizínilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, un indolilo opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purínilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.
- 5 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es un fenilo opcionalmente sustituido o un piridinilo opcionalmente sustituido.
- 10 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquénilo opcionalmente sustituido.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquilo inferior, un halógeno, ciano, nitro, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un sulfanilalquilo inferior, $-S(O)_pR_{31}$, $-S(O)_pNR_{29}R_{30}$, $-NR_{29}R_{30}$, $-C(O)R_{28}$, $-C(O)OR_{28}$, $-C(O)NR_{29}R_{30}$, $-NR_{29}C(O)R_{30}$, $-NR_{29}C(O)OR_{28}$, $-NR_{28}C(O)NR_{29}R_{30}$, $-OC(O)R_{28}$, $-OC(O)OR_{28}$, y $-OC(O)NR_{29}R_{30}$; en donde p se define como anteriormente; R_{28} , R_{29} y R_{30} , en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior; y R_{31} , en cada caso, es independientemente un alquilo inferior.
- 15 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno o un alquilo inferior.
- 20 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (V), R_{13} es 2,6-difluorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo o 3-metil-piridin-4-ilo.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), X_1 y X_2 son CH.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), X_1 y X_2 son N.
- 25 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), X_1 es CH y X_2 es N.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), X_1 es N y X_2 es CH.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es cero.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es 1.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es 2.
- 30 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es cero.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es 1.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es 2.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es 1 y R_4 es un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), $-C(O)H$, $-C(O)OR_{28}$, $-C(O)R_{28}$ y $-C(O)NR_{29}R_{30}$; en donde R_{28} , R_{29} y R_{30} , en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior.
- 35 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es 2 y R_4 , en cada caso, es independientemente, un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), $-C(O)H$, $-C(O)OR_{28}$, $-C(O)R_{28}$, y $-C(O)NR_{29}R_{30}$; en donde R_{28} , R_{29} y R_{30} , en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior.
- 40 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es 1 y R_3 es un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), $-C(O)H$, $-C(O)OR_{28}$, $-C(O)R_{28}$, y $-C(O)NR_{29}R_{30}$; en donde R_{28} , R_{29} y R_{30} , en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior. En un aspecto de esta realización, R_3 está en orto con respecto al punto de unión al anillo de pirazina o piridazina.
- 45 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es 1 y R_3 es un halógeno o un alquilo inferior. En un aspecto de esta realización, R_3 está en orto con respecto al punto de unión al anillo de pirazina o piridazina.

- 5 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es 2 y R₃, en cada caso, es, independientemente, un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo, y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), -C(O)H, -C(O)OR₂₈, -C(O)R₂₈, y -C(O)NR₂₉R₃₀; en donde R₂₈, R₂₉ y R₃₀, en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior. En un aspecto de esta realización, ambos grupos R₃ están en orto con respecto al punto de unión al anillo de pirazina o piridazina.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), t es 2 y R₃, en cada caso, es, independientemente, un halo o un alquilo inferior. En un aspecto de esta realización, ambos grupos R₃ están en orto con respecto al punto de unión al anillo de pirazina o piridazina.
- 10 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es 1 y R₄ es un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo, y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), -C(O)H, -C(O)OR₂₈, -C(O)R₂₈ y -C(O)NR₂₉R₃₀; en donde R₂₈, R₂₉, R₃₀, en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior. En un aspecto de esta realización, R₄ está en orto con respecto al punto de unión al anillo de pirazina o piridazina.
- 15 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), q es 2 y R₄, en cada caso, es, independientemente, un halógeno, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un heteroarilo de 5 eslabones (p. ej., tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo, y 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo), -C(O)H, -C(O)OR₂₈, -C(O)R₂₈, y -C(O)NR₂₉R₃₀; en donde R₂₈, R₂₉ y R₃₀, en cada caso son, independientemente, H o un alquilo inferior. En un aspecto de esta realización, los dos grupos R₄ están en para entre sí.
- 20 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), X₆ y X₇ son CH.
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), X₆ y X₇ son N.
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), X₆ es CH y X₇ es N.
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), X₆ es N y X₇ es CH.
- 25 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, un halógeno o un alquilo inferior.
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), R₈ y R₉ son cada uno fluoro.
- En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), R₁₀ y R₁₁, son cada uno, independientemente, un halógeno, ciano, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -CF₃, tetrazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂, furan-2-ilo, furan-3-ilo, oxazol-2-ilo,
30 [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-metil-oxadiazol-5-ilo o tetrazol-5-ilo.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en:
- N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 35 hidrocloruro de N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
2,6-difluoro-N-[5-[2-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirazin-2-il]-benzamida;
éster metílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
éster metílico del ácido 4-metil-3-[5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il]-benzoico;
éster propílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
- 40 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
éster metílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico;
éster etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
- 2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-benzamida;
- 45 2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-benzamida;

- N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzamida;
 5 éster metílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
 éster etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
 éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico;
 éster etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
 10 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
 3-fluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3-fluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 15 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 éster metílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
 éster etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
 20 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
 éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il} benzoico;
 3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 25 3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 30 3,5-difluoro-N-[5-(5-isociano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 éster etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 35 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
 N-[5-(2-cloro-5-furan-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;

- N-[5-(2-cloro-5-furan-3-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 5 N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[5-[2-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirazin-2-il]-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[5-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirazin-2-il]-benzamida;
- 10 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- [5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 15 3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- [5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amidadel ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 20 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- [5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 25 [5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- [5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 30 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- [5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol -5-carboxílico ;
- 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 35 3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;

- [5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- 5 [5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- [5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 10 3-fluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- [5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- 15 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- [5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico ;
 éster metílico de ácido 3-{5-[(3-fluoro-piridina-4-carbonil)-amino] pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
- 20 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2-metil-nicotinamida;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- [5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 25 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- [5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y
 una de sus sales, solvatos, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención se refiere a N-[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-il]-2,6-difluoro-benzamida y a una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

- 30 En otra realización, la invención se refiere a N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida, N-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-2,6-difluoro-benzamida y una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

- En otra realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, como principio activo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, afecciones alérgicas y trastornos del sistema inmunitario.
- 35

- En otra realización, la invención se refiere a un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en inmunosupresión o para tratar o prevenir una afección inflamatoria como se define en las reivindicaciones y
- 40

trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y trastornos del sistema inmunitario en un paciente que lo necesita.

5 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, para su uso en inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos del sistema inmunitario o trastornos alérgicos en un paciente que lo necesita.

10 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, son particularmente útiles inhibiendo la activación de inmunocitos (p. ej., de linfocitos T y/o de linfocitos B) (p. ej., la activación en respuesta a un antígeno) y/o proliferación de linfocitos T y/o linfocitos B. Los indicadores de la activación de inmunocitos incluyen la secreción de IL-2 por los linfocitos T, la proliferación de linfocitos T y/o de linfocitos B y similares. En una realización, la activación de inmunocitos y/o de linfocitos T y/o de linfocitos B se inhibe en un mamífero (p. ej., un ser humano), mediante la administración al mamífero (p. ej., humano) de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmula (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, puede inhibir la producción de determinadas citocinas que regulan la activación de inmunocitos. Por ejemplo, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, puede inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α y una de sus combinaciones. En una realización, la producción de citocinas se inhibe en un mamífero (p. ej., un ser humano), mediante la administración al mamífero (p. ej., humano) de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

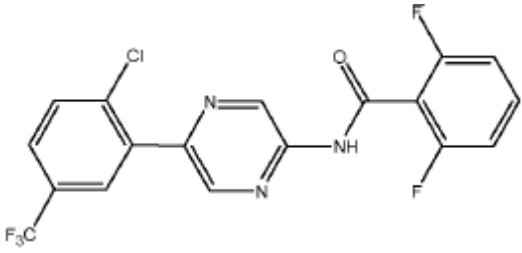
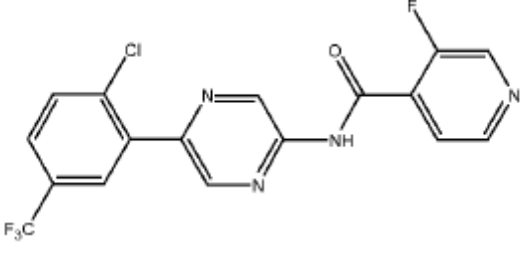
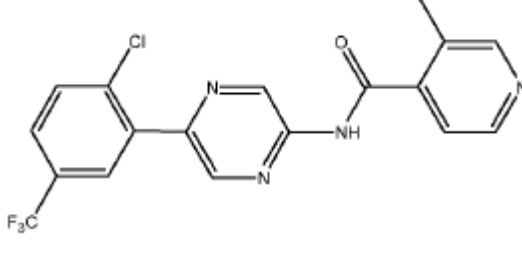
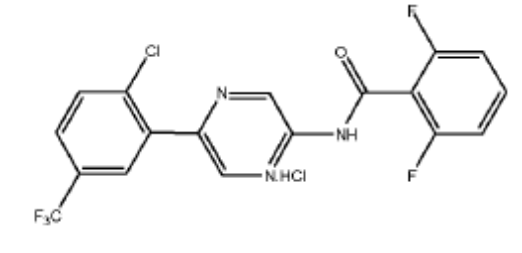
25 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, pueden modular la actividad de uno o más canales de iones, tales como canales iónicos CRAC, implicados en la activación de inmunocitos. En una realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o en la Tabla 1 puede inhibir la entrada de iones de calcio en un inmunocito (p. ej., linfocitos T, linfocitos B y o mastocitos) inhibiendo la acción de los canales iónicos CRAC. En general, una disminución en I_{CRAC} actual tras poner en contacto una célula con un compuesto es un indicador de que el compuesto inhibe los canales iónicos CRAC. I_{CRAC} actual puede medirse, por ejemplo, utilizando una técnica de fijación de membranas, que se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. En una realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1 modula un canal iónico en un mamífero (p. ej., un ser humano). En una realización, la actividad de uno o más canales iónicos se inhibe en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), administrando al mamífero (por ejemplo, humano) un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

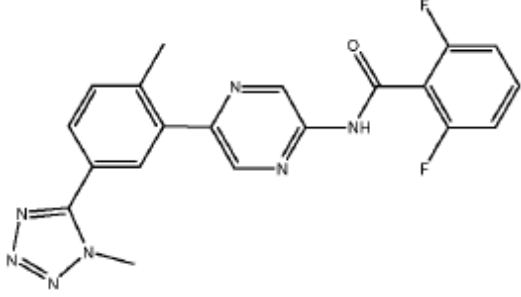
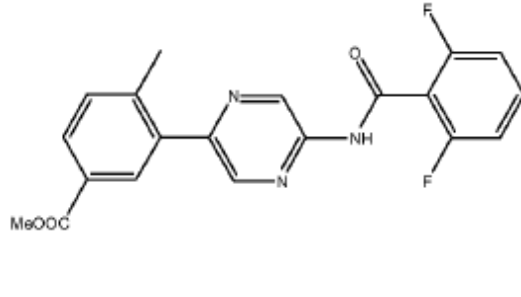
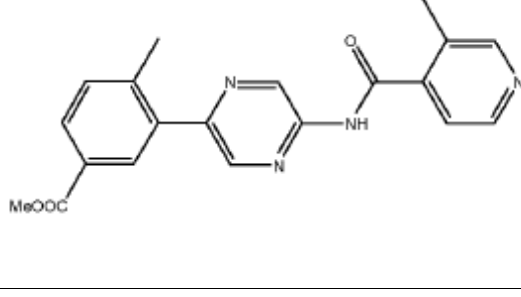
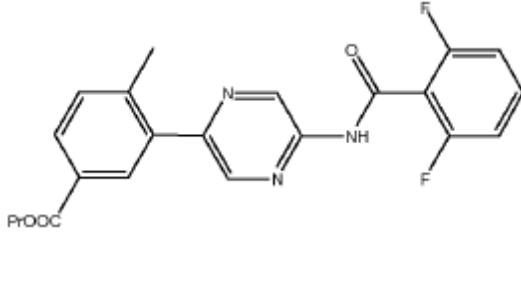
35 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmula (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, pueden inhibir la desgranulación de los mastocitos. La inhibición de la desgranulación de los mastocitos puede determinarse como se describe en la sección experimental en este documento o por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. En una realización, la desgranulación de mastocitos se inhibe en un mamífero (p. ej., un ser humano), administrando al mamífero (p. ej., humano) un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.

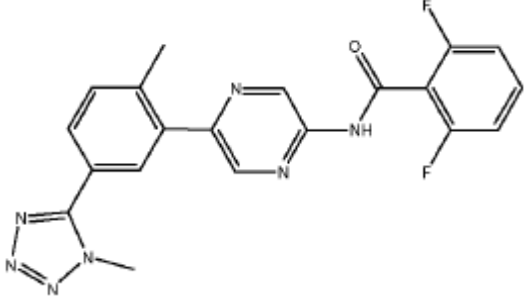
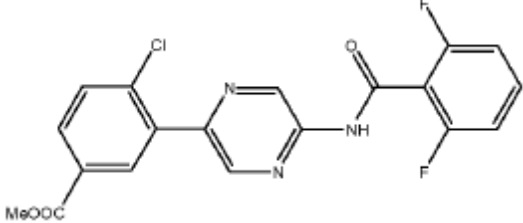
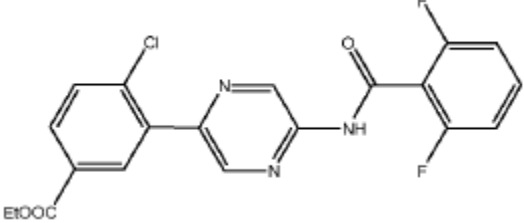
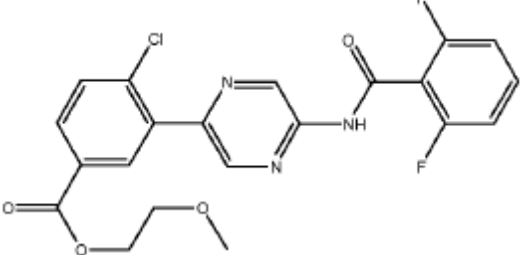
Compuestos ilustrativos de la invención

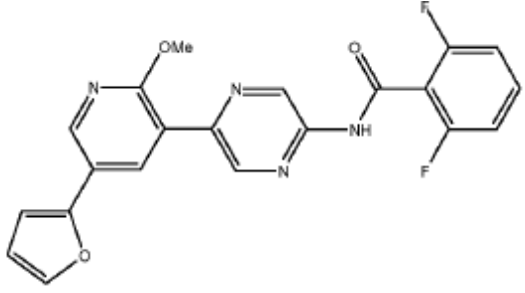
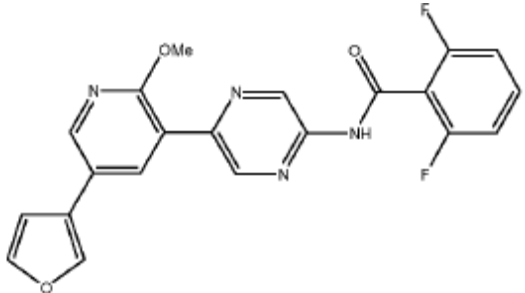
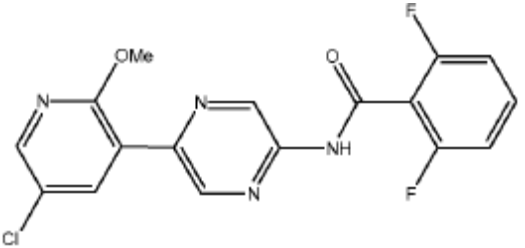
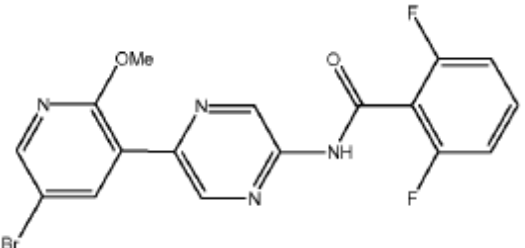
Los compuestos ilustrativos de la invención se representan en la Tabla 1 a continuación.

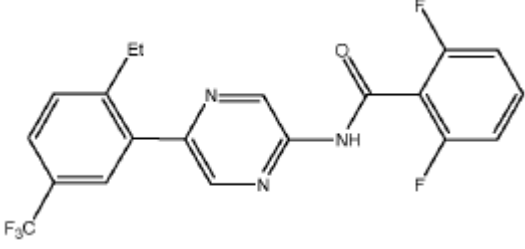
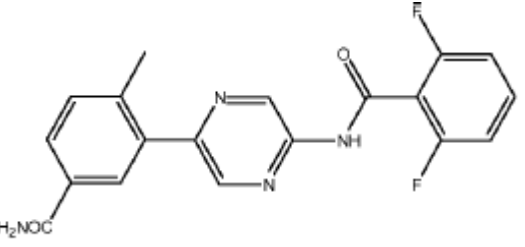
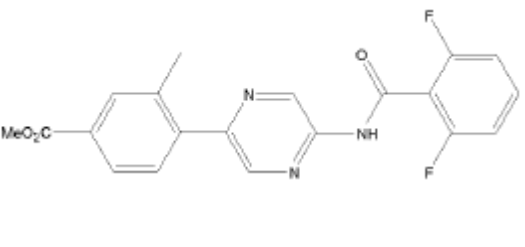
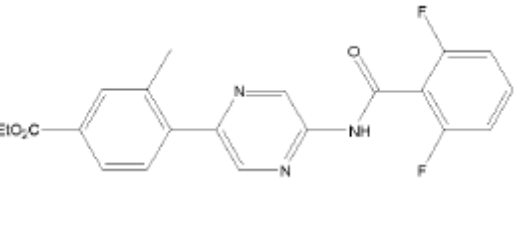
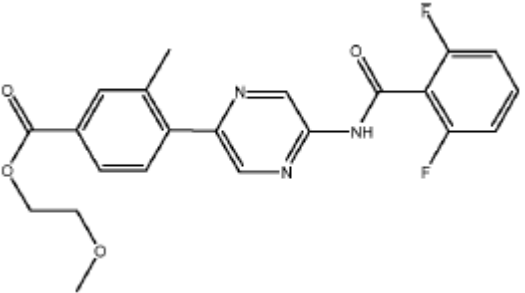
Tabla 1

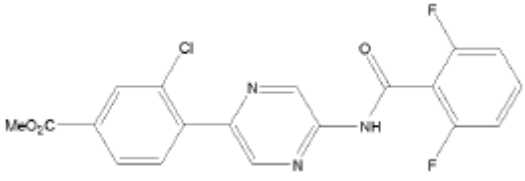
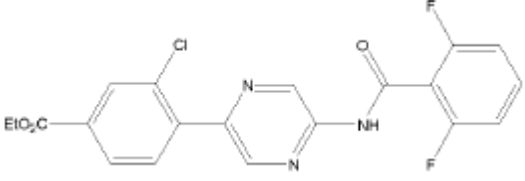
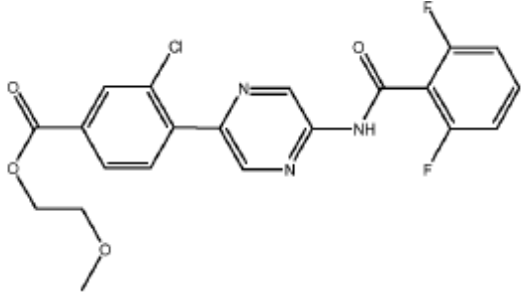
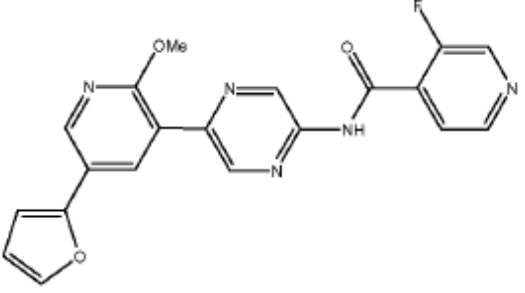
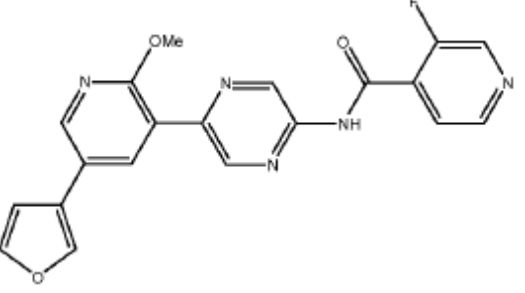
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
1		N-[5-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida
2		N-[5-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
3		N-[5-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
4		Hidrocloruro de N-[5-(2-cloro-5-trifluoro- metil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida

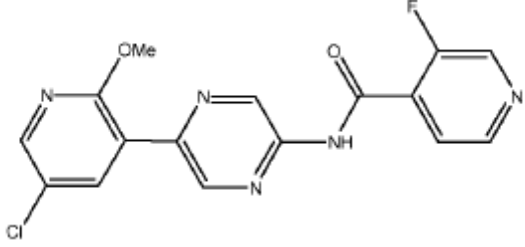
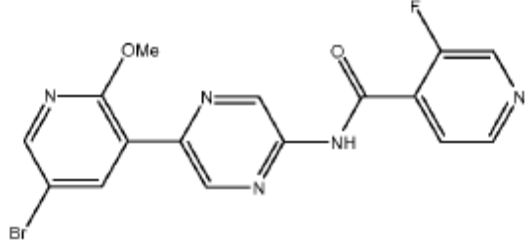
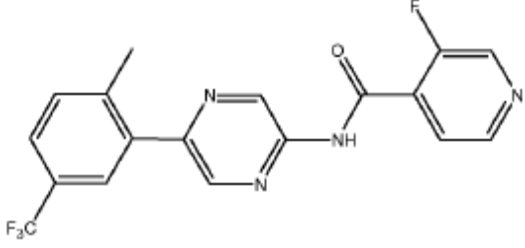
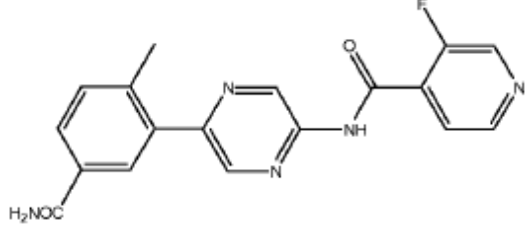
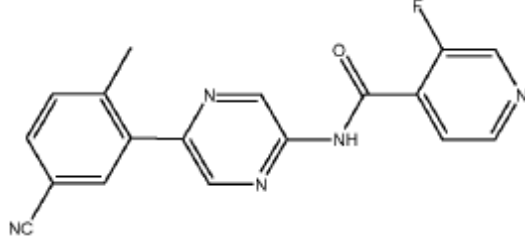
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
5		2,6-difluoro-N-{5-[2-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]pirazin-2-il}-benzamida
6		Éster metílico del ácido 3-[5-(2,6-difluorobenzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico
7		Éster metílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico
8		Éster propílico del ácido 3-[5-(2,6-difluorobenzoil-amino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico

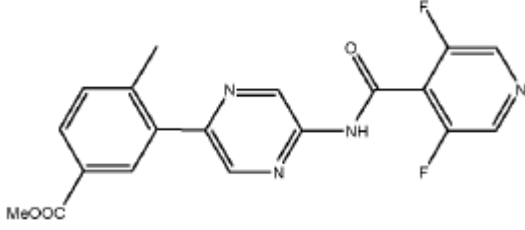
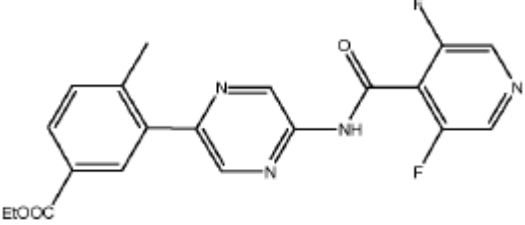
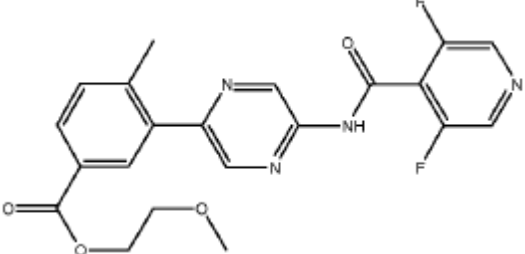
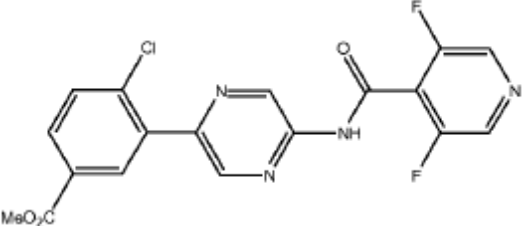
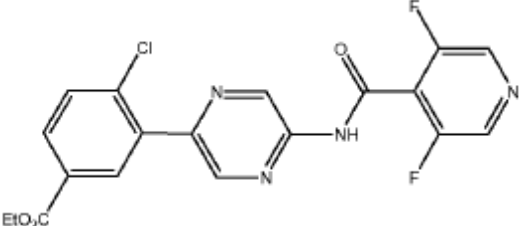
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
9		Éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico
10		Éster metílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-benzoico
11		Éster etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-benzoico
12		éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-benzoico

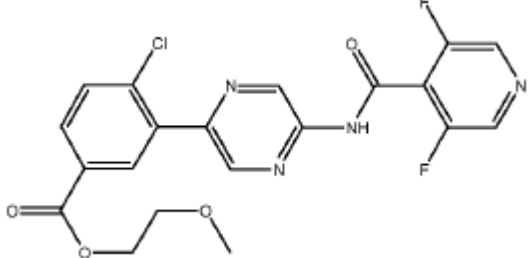
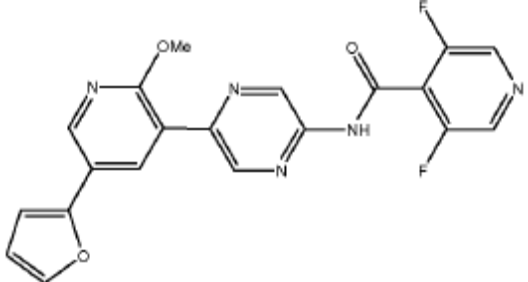
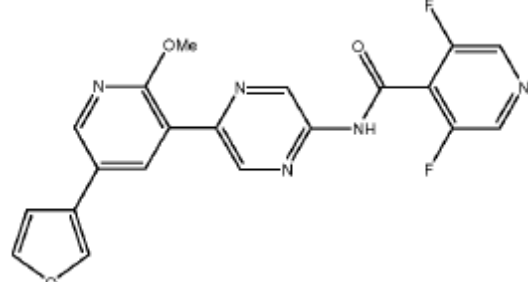
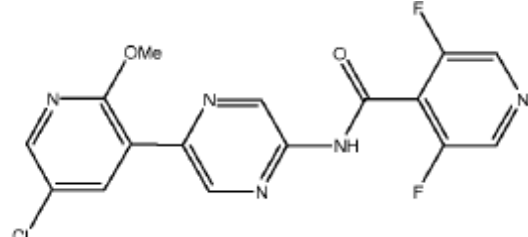
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
13		2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-benzamida
14		2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-benzamida
15		N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida
16		N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida

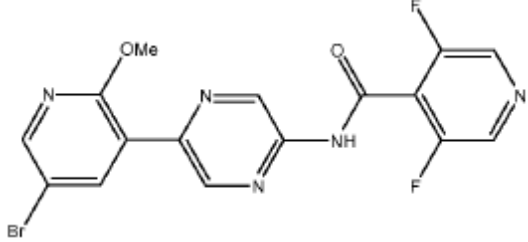
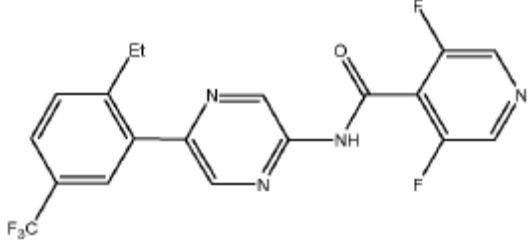
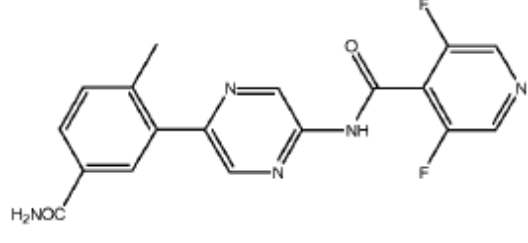
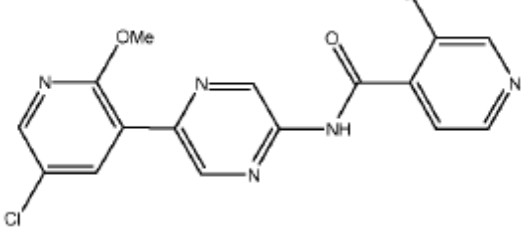
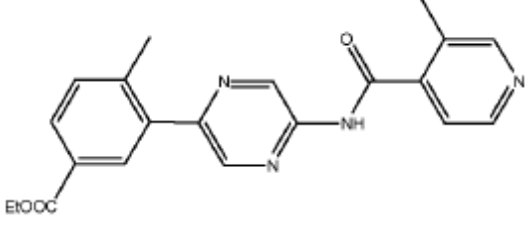
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
17		N-[5-(2-etil-5-trifluoro-metil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida
18		3-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzamida
19		Éster metílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico
20		Éster etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico
21		Éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoil-amino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico

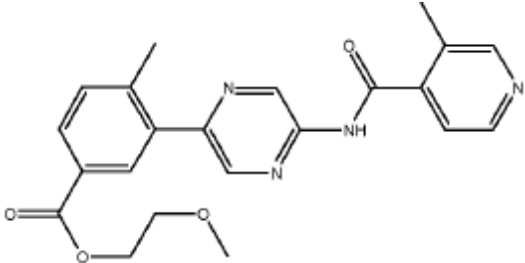
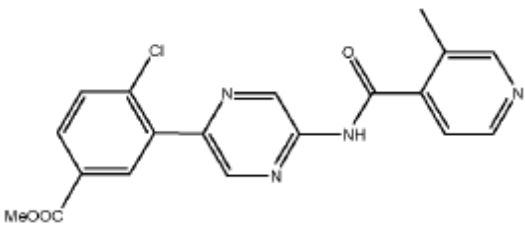
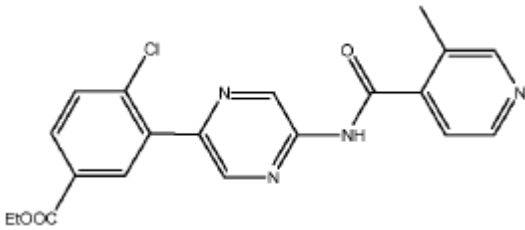
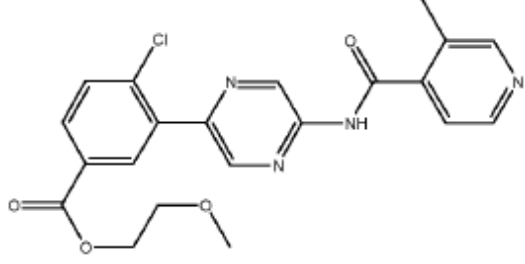
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
22		éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico
23		Éster etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico
24		Éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico
25		3-fluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
26		3-fluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

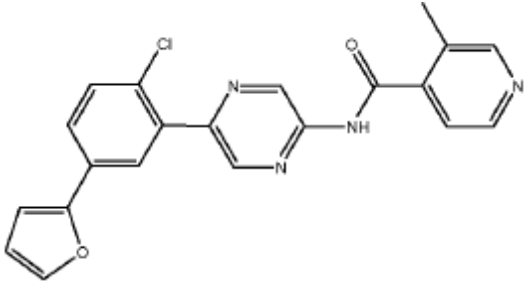
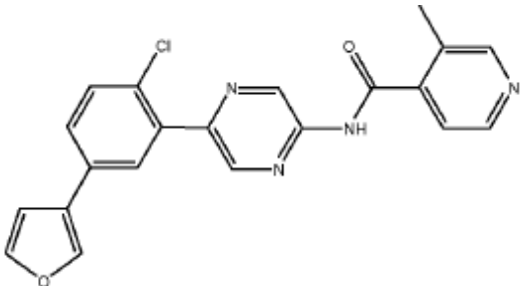
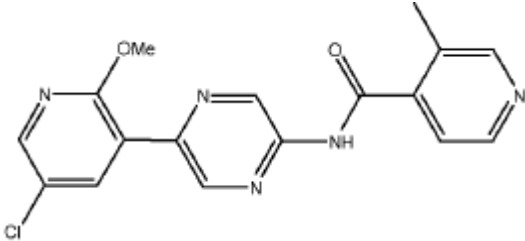
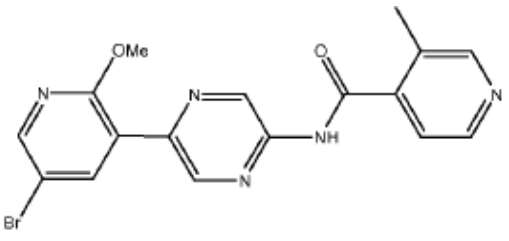
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
27		N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
28		N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
29		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
30		N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
31		N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida

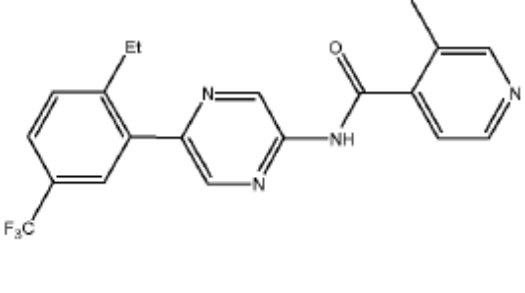
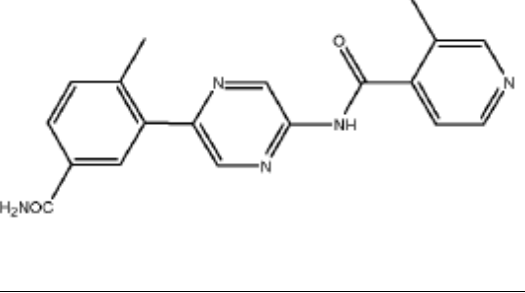
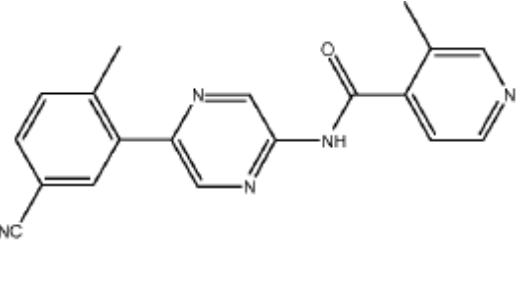
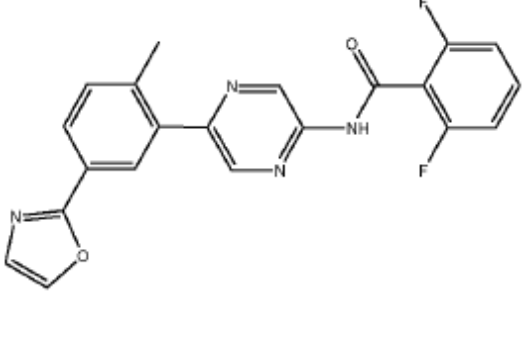
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
32		Éster metílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoropiridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-4-metil-benzoico
33		Éster etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoropiridin-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-4-metil-benzoico
34		Éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoropiridin-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-4-metil-benzoico
35		Éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoropiridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico
36		Éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoropiridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico

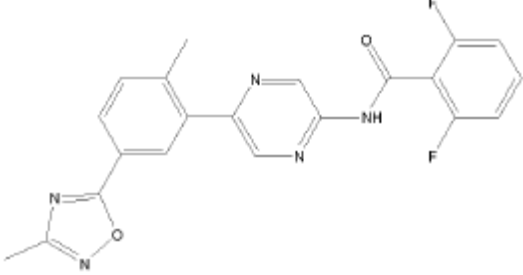
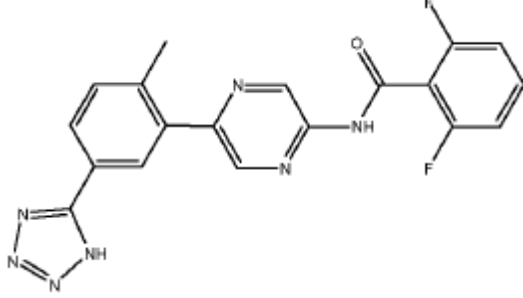
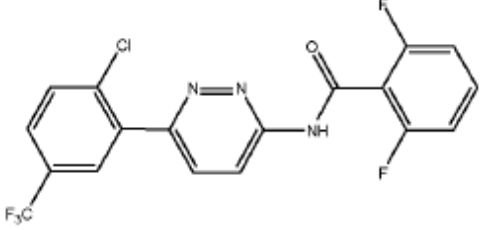
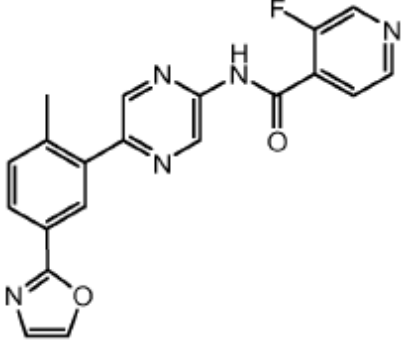
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
37		Éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico
38		3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
39		3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida
40		N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida

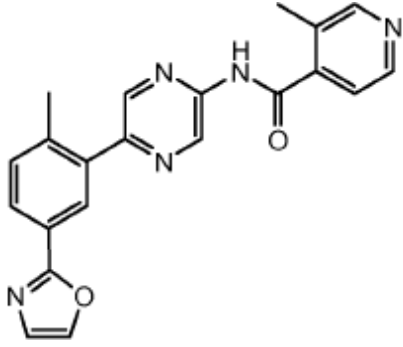
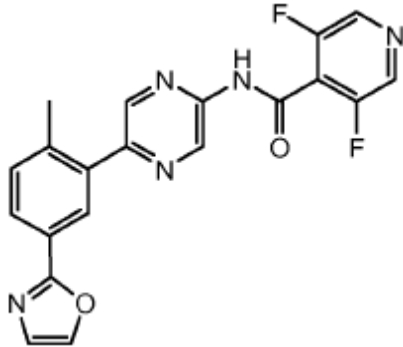
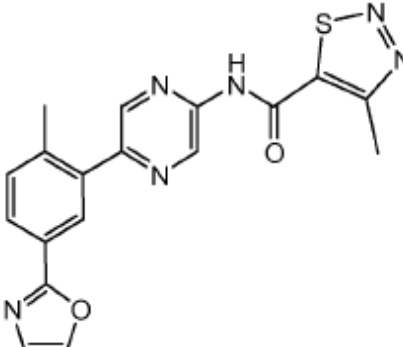
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
41		N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
42		N-[5-(2-etil-5-trifluoro-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
43		N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
44		3,5-difluoro-N-[5-(5-isociano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
45		Éster etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico

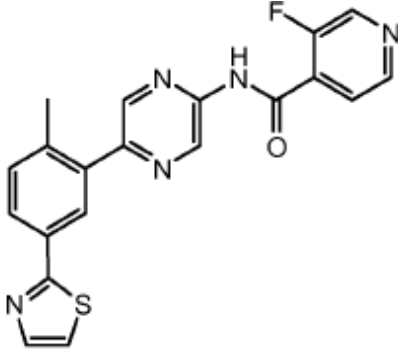
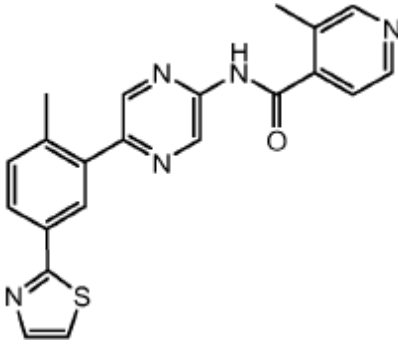
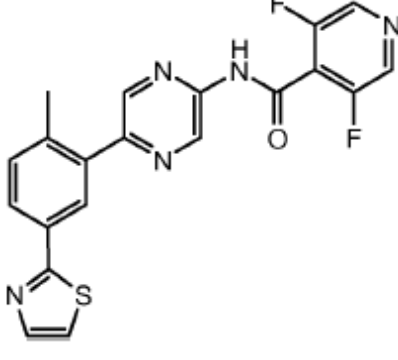
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
46		Éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico
47		Éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico
48		Éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico
49		Ester 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il}-benzoico

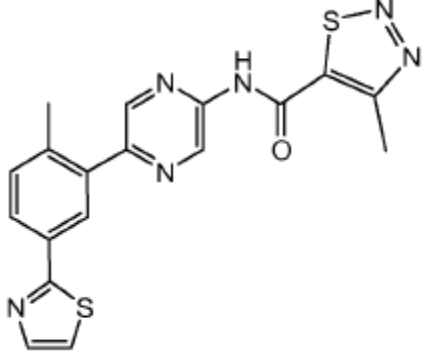
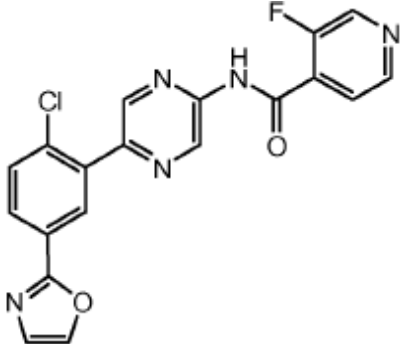
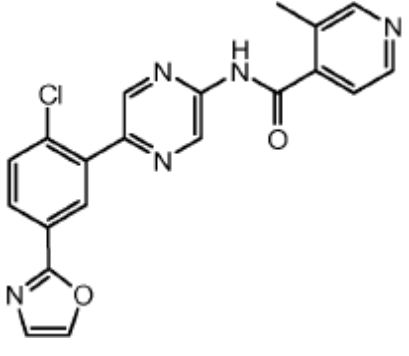
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
50		N-[5-(2-cloro-5-furan-2-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
51		N-[5-(2-cloro-5-furan-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
52		N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
53		N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

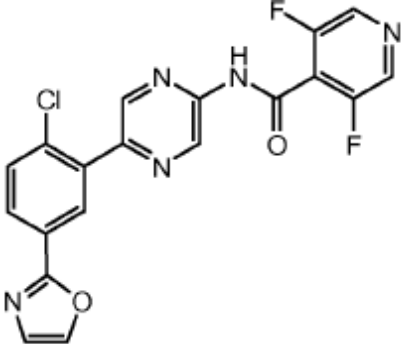
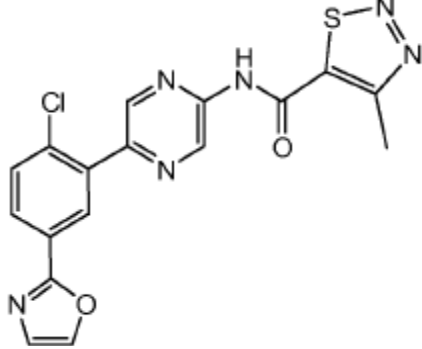
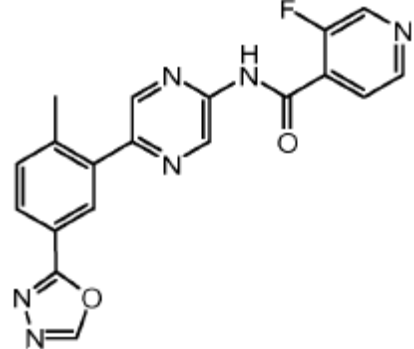
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
54		N-[5-(2-etil-5-trifluoro-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
55		N-[5-(5-carbamoyl-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
56		N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
57		2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida

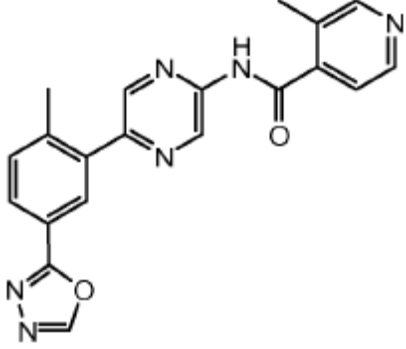
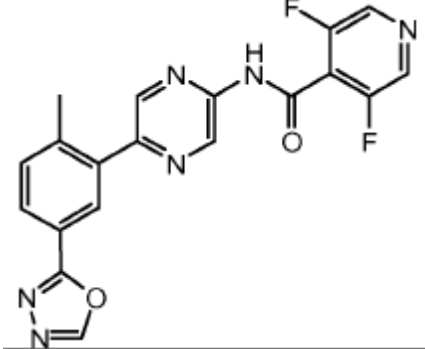
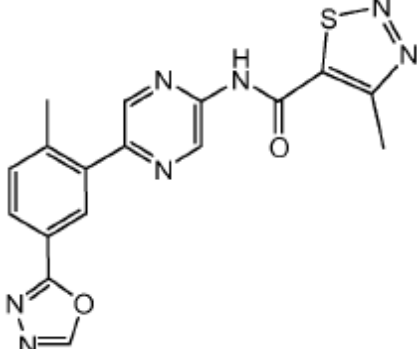
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
58		2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida
59		2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida
60		N-[6-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-piridazin-3-il]-2,6-difluoro-benzamida
61		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il)-fenil]-pirazin-2-il]-isonicotinamida

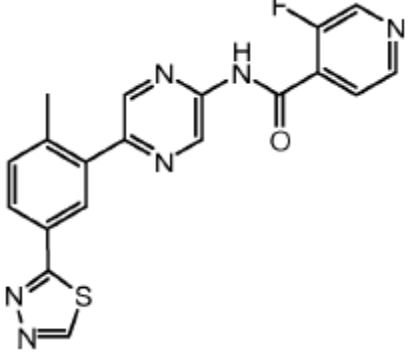
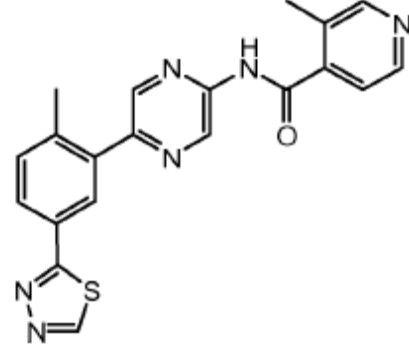
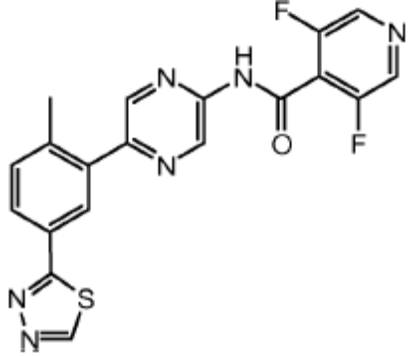
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
62		3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
63		3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
64		[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

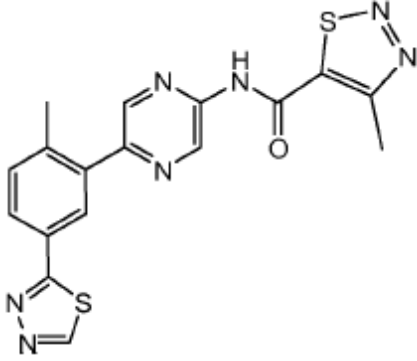
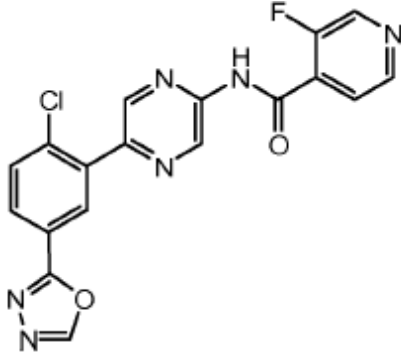
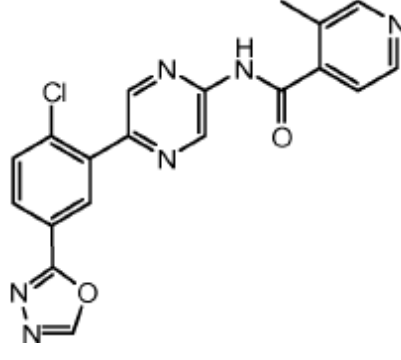
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
65		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
66		3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
67		3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

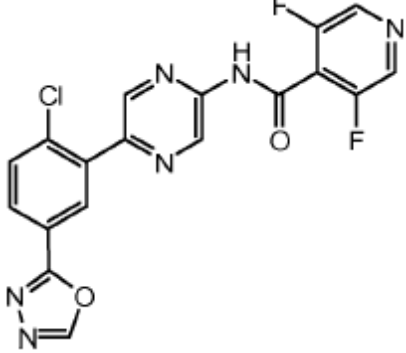
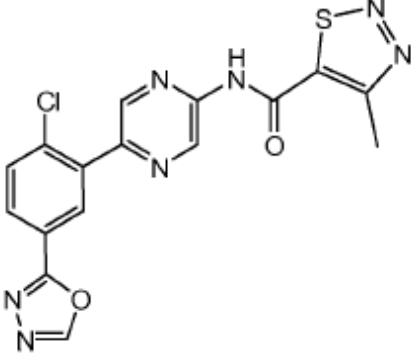
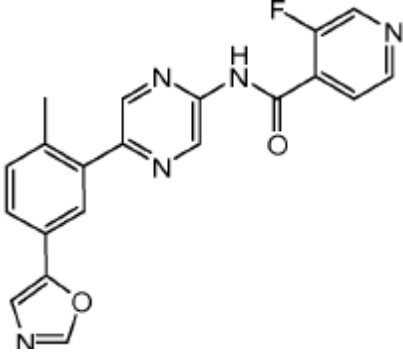
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
68		[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3] tiadiazol-5-carboxílico
69		N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
70		N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

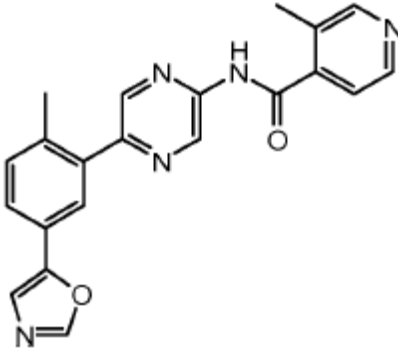
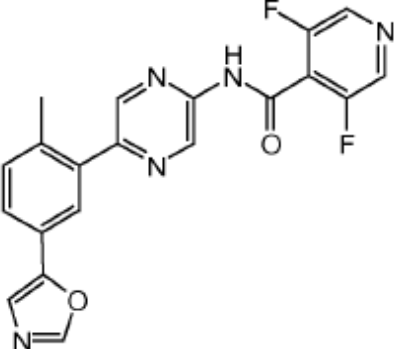
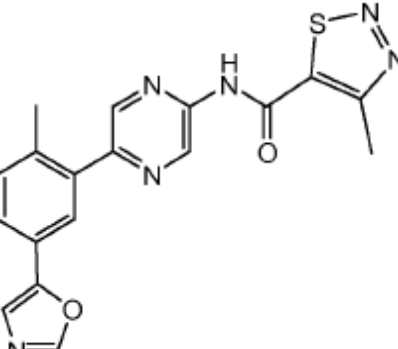
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
71		N-[5-(2-cloro-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
72		[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
73		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4] oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-yl]-isonicotinamida

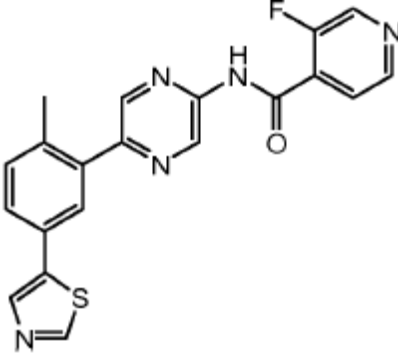
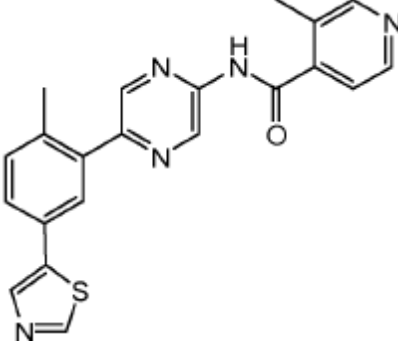
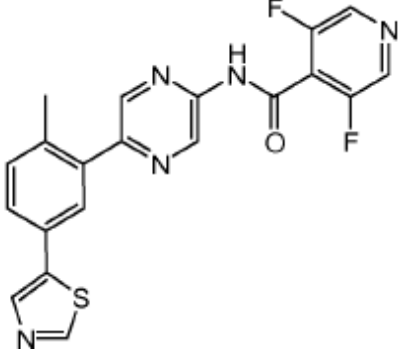
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
74		3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
75		3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
76		[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico

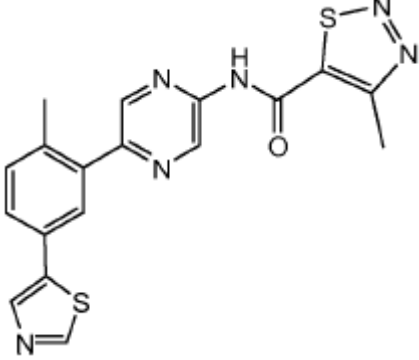
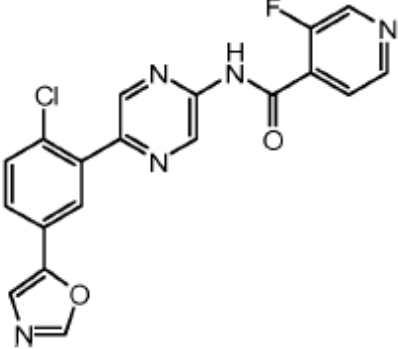
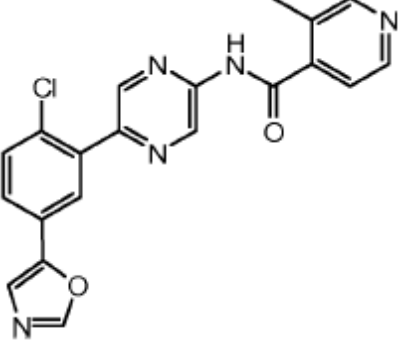
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
77		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
78		3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4] tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida
79		3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

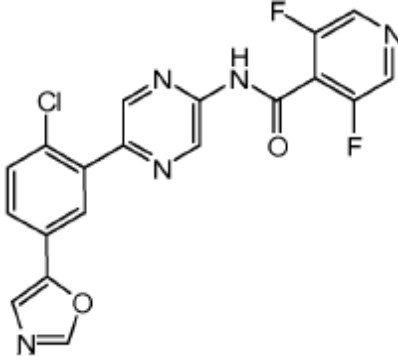
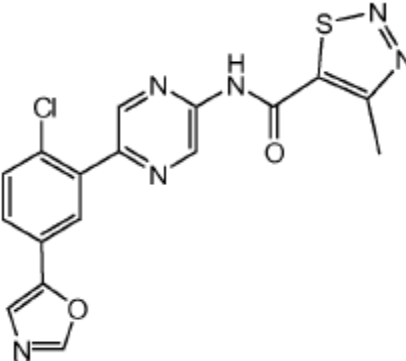
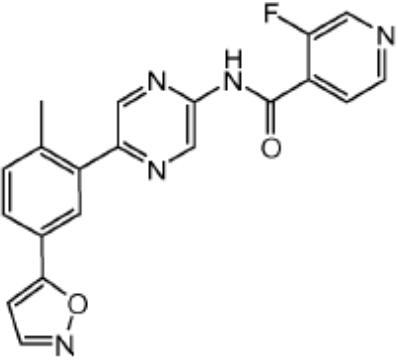
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
80		[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
81		N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
82		N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

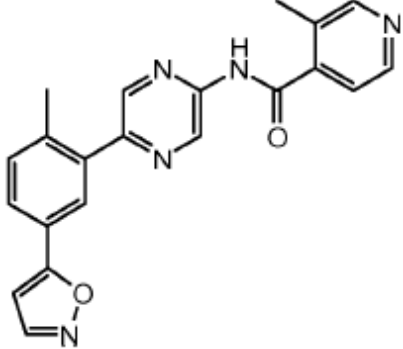
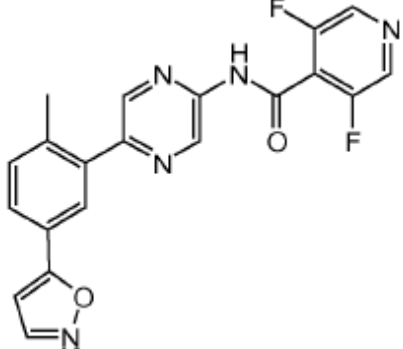
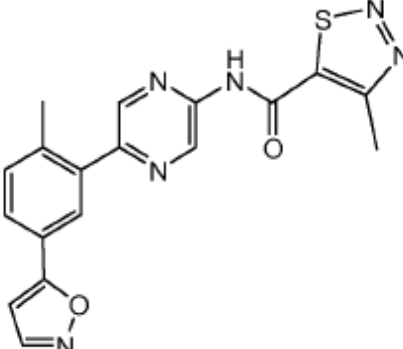
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
83		N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
84		[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico
85		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

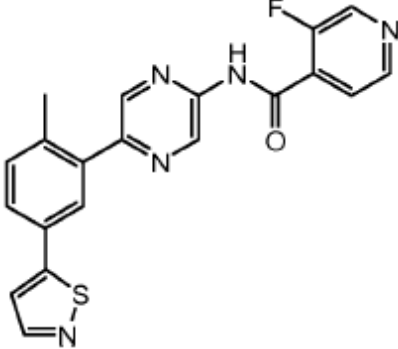
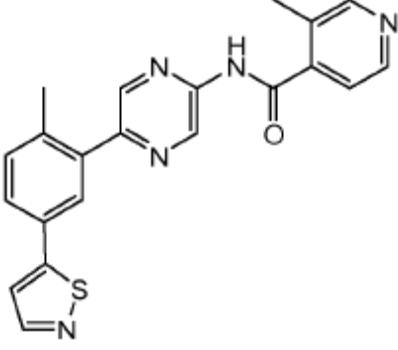
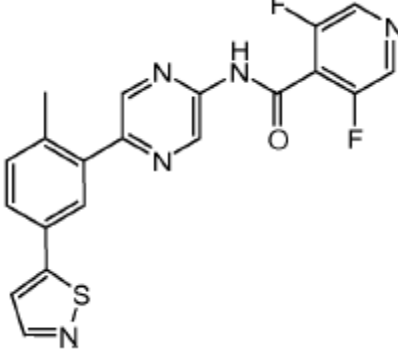
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
86		3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
87		3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
88		[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

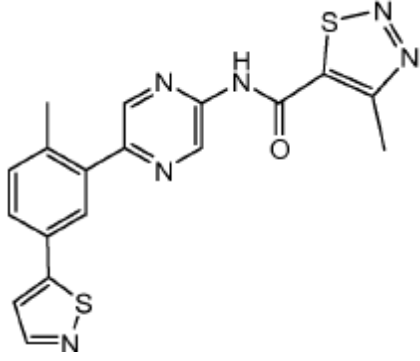
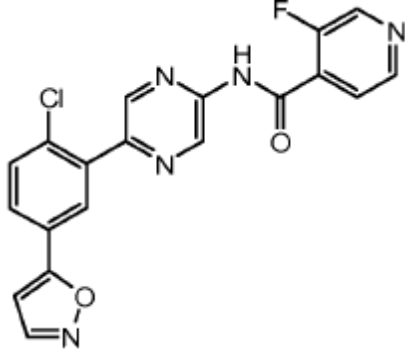
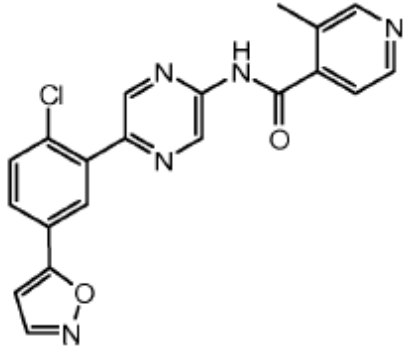
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
89		3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
90		3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
91		3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

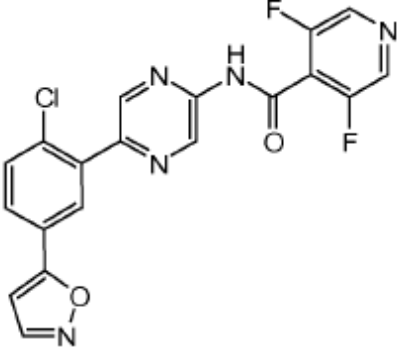
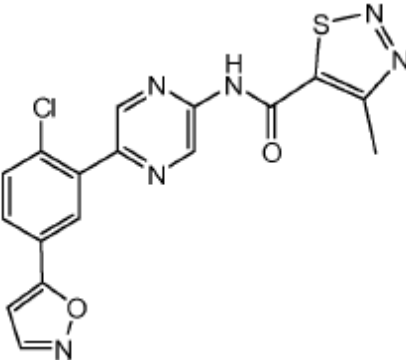
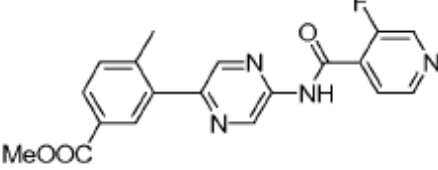
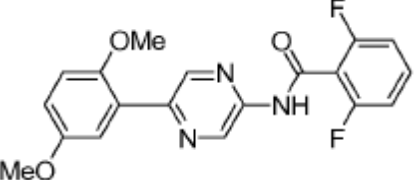
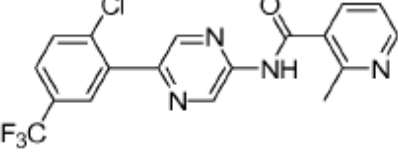
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
92		[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
93		N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
94		N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

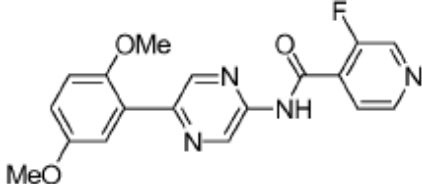
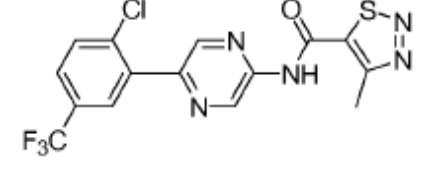
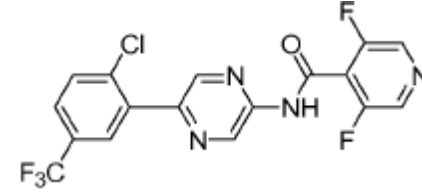
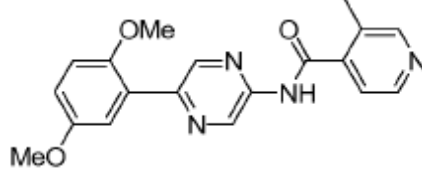
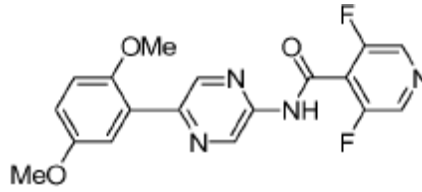
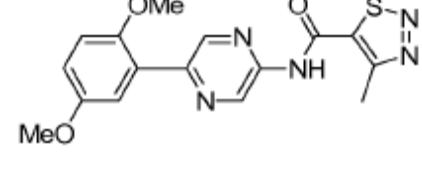
Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
95		N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
96		[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
97		3-fluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
98		N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
99		3,5-difluoro-N-[5-(5-isoxazol- 5-il-2-metil-fenil)- pirazin-2-il]isonicotinamida
100		[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
101		3-fluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida
102		N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
103		3,5-difluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida

Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
104	 <p>The structure shows a central pyrazine ring. At the 2-position of the pyrazine, there is an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a 4-methyl-1,2,3-thiadiazole ring. At the 5-position of the pyrazine, there is a phenyl ring. This phenyl ring has a methyl group at the 2-position and a 5-isotiazol-5-yl group at the 5-position.</p>	[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
105	 <p>The structure shows a central pyrazine ring. At the 2-position of the pyrazine, there is an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a 3-fluoro-isonicotinamide ring. At the 5-position of the pyrazine, there is a phenyl ring. This phenyl ring has a chlorine atom at the 2-position and a 5-isoxazol-5-yl group at the 5-position.</p>	N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
106	 <p>The structure shows a central pyrazine ring. At the 2-position of the pyrazine, there is an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a 3-methyl-isonicotinamide ring. At the 5-position of the pyrazine, there is a phenyl ring. This phenyl ring has a chlorine atom at the 2-position and a 5-isoxazol-5-yl group at the 5-position.</p>	N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
107		N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
108		[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
109		Éster metílico del ácido 3-[5-(3-fluoro-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico
110		N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida
111		N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2-metil-nicotinamida

Compuesto nº	Estructura	Nomenclatura química
113		N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida
114		[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
115		N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
117		N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida
118		N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida
119		[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

Mecanismo de actuación

La activación de los linfocitos T en respuesta a un antígeno depende de las oscilaciones del ion calcio. Las oscilaciones del ion calcio en los linfocitos T se desencadenan por estimulación del receptor de antígeno de linfocitos T, e implican la entrada de iones calcio a través del canal (CRAC) de Ca^{2+} activado por la liberación de Ca^{2+} almacenado operado. Además, la desgranulación de los mastocitos provocada por el antígeno también se ha demostrado que es iniciada por la entrada de ion calcio. Aunque la estructura molecular del canal iónico CRAC no se ha identificado, existe un perfil electrofisiológico detallado del canal. Por lo tanto, la inhibición de los canales iónicos CRAC se puede medir midiendo la inhibición de la I_{CRAC} actual. Las oscilaciones de iones calcio en los linfocitos T han estado implicadas en la activación de varios factores de transcripción (p. ej., NFAT, Oct/Oap y NFκB) que son críticos para la activación de linfocitos T (Lewis, *Biochemical Society Transactions* (2003), 31:925- 929). Sin desear estar ligado por ninguna teoría, se cree que debido a que los compuestos de la invención inhiben la actividad de los canales iónicos CRAC, inhiben la activación de inmunocitos.

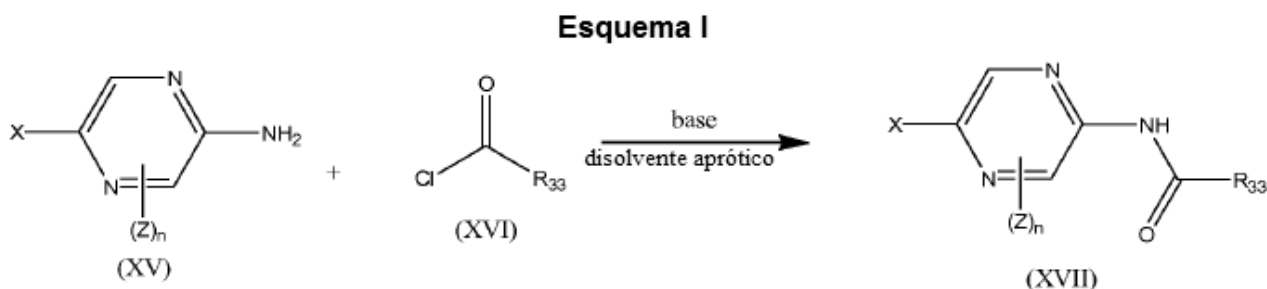
Métodos de tratamiento y prevención

Según la invención, una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, o de una de sus sales, solvatos, clatratos farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V) o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos, clatratos farmacéuticamente aceptables, se administra a un paciente necesitado de inmunosupresión o necesitado de tratamiento o prevención de una afección inflamatoria, como se define en las reivindicaciones y de trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y de un trastorno inmunitario. Dichos pacientes pueden no estar sometidos a un tratamiento previo o pueden experimentar una respuesta parcial o no a las terapias convencionales.

La sensibilidad a la inmunosupresión o de una afección inflamatoria, trastorno inmunitario o trastorno alérgico específicos en un individuo se puede medir directamente (p. ej., midiendo las concentraciones en la sangre de citocinas inflamatorias (tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ y similares) tras la administración de un compuesto de esta invención), o puede deducirse basándose de una comprensión de la etiología y evolución de la enfermedad. La actividad terapéutica o profiláctica deseada de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o de una de sus sales, solvatos y clatratos farmacéuticamente aceptables pueden analizarse *in vitro* o *in vivo*, antes de empleo en humanos. Por ejemplo, los modelos animales conocidos de enfermedades inflamatorias, trastornos inmunitarios o trastornos alérgicos pueden utilizarse para demostrar la seguridad y eficacia de los compuestos de esta invención.

Preparación de compuestos de la invención

En general, los compuestos de pirazina de la invención que tienen enlazadores de amida se preparan poniendo en contacto una 2-halo-5-amino-pirazina (XV) con un cloruro de ácido (XVI) en presencia de una base para formar el

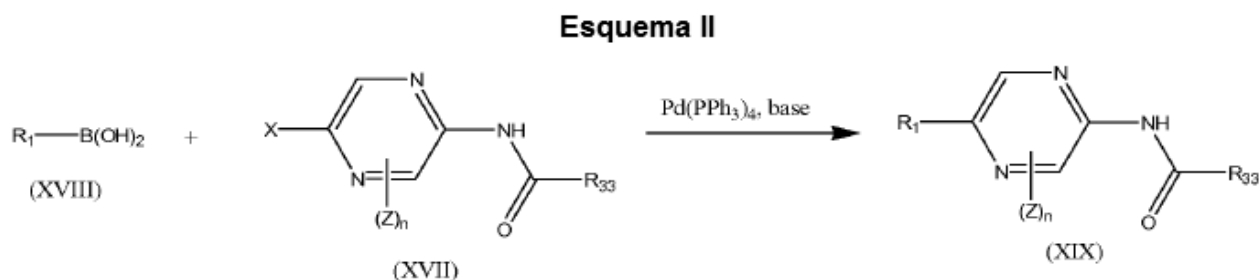


X es un halo

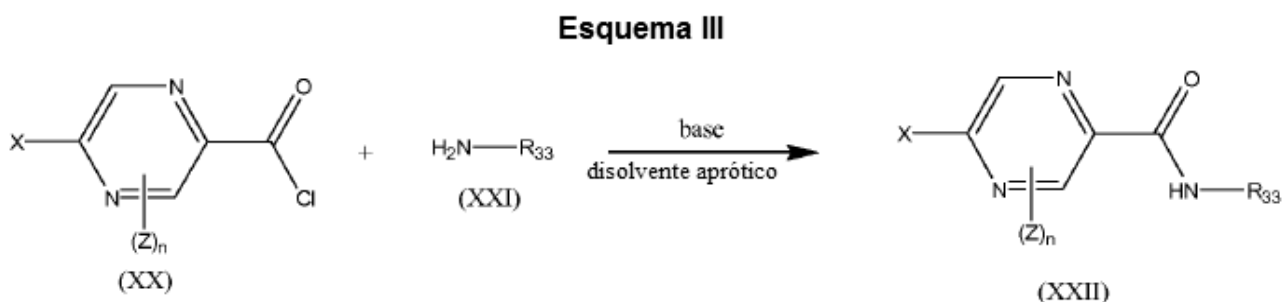
R₃₃ es R₂, R₁₃ o R₂₁.

compuesto intermedio (XVII) que tiene un enlace amida (véase el Esquema I).

El intermedio (XVII) se hace reaccionar a continuación con un derivado de ácido bórico (XVIII) en presencia de Pd(PPh₃)₄ y una base para formar compuestos de pirazina de la invención que tienen enlazadores de amida (XIX) (véase el Esquema II).



Los compuestos de pirazina que tienen un enlazador de amida en el que el grupo amino está unido a R_{33} y el grupo carbonilo está unido al anillo de pirazina pueden prepararse haciendo reaccionar cloruro de 2-halo-pirazina-5-carbonilo (XX) con una amina (XXI) en presencia de una base para formar el compuesto intermedio (XXII) (véase el Esquema III).



5

El compuesto intermedio (XXII) se hace reaccionar con un derivado de ácido bórico (XVIII) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ y una base (como en el Esquema II) para formar compuestos de pirazina de la invención.

Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención comprenden uno o más principios activos en cantidades relativas y formulados de tal manera que una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada se puede usar para inmunosupresión o para tratar o prevenir una afección inflamatoria, como se define en las reivindicaciones, trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y trastornos inmunitarios. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas preferidas comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales .

Las formas farmacéuticas unitarias individuales de la invención son adecuadas para administración oral, por las mucosas (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección intravenosa rápida, intramuscular o intrarterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas incluyen: comprimidos; cápsulas oblongas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; grageas; pastillas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; escayolas; soluciones; parches; aerosoles (p. ej., atomizadores o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral o por las mucosas a un paciente, incluidas suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden redisolverse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas farmacéuticas de la invención normalmente variarán en función de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica adecuada para administración por las mucosas puede contener una cantidad más pequeña de principio(s) activo(s) que una forma farmacéutica oral empleada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas farmacéuticas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos de excipientes adecuados se proporcionan en la presente memoria. Si un excipiente concreto es adecuado para su incorporación

en una composición o forma farmacéutica depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluida la manera en que la forma farmacéutica se administre a un paciente. Por ejemplo, formas farmacéuticas oral tales como comprimidos pueden contener excipientes no aptos para su uso en formas farmacéuticas parenterales.

5 La idoneidad de un excipiente concreto también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos puede acelerarse por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se expone al agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias (p. ej., N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son especialmente propensos a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poca, si algo de, lactosa. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo. Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopoeia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades compatibles farmacéuticamente y farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas sin lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

20 Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen (1995) *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª. Ed., Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o humedad se encuentran normalmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

30 Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o de baja humedad y condiciones de baja hidratación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si cabe esperar contacto sustancial con la hidratación y/o humedad durante la preparación, envasado y/o almacenamiento.

35 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente empleando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de tal manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen papeles de aluminio herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p. ej., viales), envases blíster y paquetes de tiras.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un principio activo. Dichos compuestos, que se denominan en la presente memoria "estabilizante" comprenden antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sales.

40 Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como la ruta por la que se va a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables en una cantidad desde 1 mg a 1.000 mg, preferiblemente en una cantidad de 50 mg a 500 mg y más preferiblemente en una cantidad de 75 mg a 350 mg. La dosis diaria total típica de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, o de una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables puede oscilar desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5.000 mg al día, preferiblemente en una cantidad desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.500 mg al día, más preferiblemente desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 1.000 mg al día. Está dentro de la experiencia de la técnica determinar la dosis apropiada y forma farmacéutica para un paciente dado.

Formas farmacéuticas orales

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas, tales como comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington's *Pharmaceutical Sciences* (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton Pa.

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el o los principio(s) activo(s) en una mezcla con al menos un excipiente según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas líquidas orales o en aerosol comprenden agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas orales sólidas (p. ej., polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes de disgregación.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehiculos líquidos, vehiculos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en forma suelta tal como en polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden utilizar en formas farmacéuticas orales de la invención comprenden aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su utilización en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas comprenden almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa de sodio), polividona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (p. ej., n° 2208, n° 2906, n° 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina comprenden los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o poco hidratados adecuados comprenden AVICEL-PH-103J y Starch 1500 LM.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas descritas en la presente memoria comprenden talco, carbonato de calcio (p. ej., en gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente normalmente desde aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

En las composiciones de la invención se usan disgregantes para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, debe utilizarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado ni muy poca para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usado varía dependiendo del tipo de formulación, y es fácilmente discernible por cualquier experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención comprenden agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar-agar y sus mezclas. Otros lubricantes incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y sus mezclas. Si se usa en todo, los

lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en los que se incorporan.

Formas farmacéuticas de liberación controlada

5 Los principios activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por cualquier experto en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de Estados Unidos. n° 3.845.770; n° 3.916.899; n° 3.536.809; n° 3.598.123; y n° 4.008.719, n° 5.674.533, n° 5.059.595, n° 5.591.767, n° 5.120.548, n° 5.073.543, n° 5.639.476, n° 5.354.556, y n° 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, 10 membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una de sus combinaciones para proporcionar las características de liberación deseadas en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por cualquier experto en la técnica, incluidas las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los principios activos de la invención. Así pues, la invención abarca formas farmacéuticas unitarias únicas adecuadas para administración oral tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptadas para la liberación controlada. 15

20 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar el tratamiento farmacéutico sobre el conseguida por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacéutica que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia de la posología reducida y el aumento de la observancia de las prescripciones por el paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como las concentraciones del fármaco en sangre, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos). 25

30 La mayoría de formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que pronto produce el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo prolongado. Con el fin de mantener esta concentración constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma farmacéutica a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse por varias condiciones, incluidas, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos. 35

Una formulación concreta de liberación prolongada de esta invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III) a (V), o de la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos, hidratos o clatratos farmacéuticamente aceptables, en esferoides que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa recubierta con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Dichas formulaciones de liberación prolongada pueden prepararse según la patente de Estados Unidos. N° 6.274.171. 40

Una formulación de liberación controlada específica de esta invención comprende de 6% a 40% en peso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III) a (V), o de la Tabla 1, aproximadamente 50% a 94% de celulosa microcristalina, NF, en peso, y opcionalmente de 0,25% a 1% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en donde los esferoides se recubren con una composición de recubrimiento de película compuesta por etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. 45

Formas farmacéuticas parenterales

45 Pueden administrar se a pacientes formas farmacéuticas parenterales por diversas vías incluidas la subcutánea, intravenosa (incluida la inyección intravenosa rápida), intramuscular e intrarterial. Debido a que su administración normalmente desvía las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen soluciones listas para inyección, productos anhidros listos para ser disueltos o puestos en suspensión en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyectables, suspensiones listas para inyección y emulsiones. 50

55 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen: Agua para Inyectables USP; vehículos acuosos tales como, inyección de cloruro sódico, inyección de cloruro sódico compuesta, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de lactato sódico compuesta; vehículos miscibles en agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos descritos en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

Formas farmacéuticas transdérmica, tópica y de la mucosa

5 Las formas farmacéuticas transdérmica, tópica y de la mucosa de la invención incluyen soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA. e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia. Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos de las mucosas dentro de la cavidad oral pueden formularse como colutorios o como geles orales. Además, las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches
10 "tipo depósito" o "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y usarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y de la mucosa abarcados por esta invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido concreto al que se aplique una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y una de sus mezcla para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que son atóxicos y farmacéuticamente aceptables. Si se desea también se pueden añadir cremas hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien
15 conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA.

Dependiendo del tejido específico que va a tratarse, se pueden utilizar componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de penetración para ayudar en la administración de los principios activos al tejido. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleílico y de tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polividona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).
25

El pH de una composición o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición o forma farmacéutica, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más principios activos. Asimismo, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica, o la tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidofilia o lipofilia de uno o más principios activos a fin de mejorar la
30 administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como potenciador de la administración o agente potenciador de penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos se pueden utilizar para ajustar además las propiedades de la composición resultante.
35

Politerapia

Además de los compuestos de la invención que se están utilizando para inmunosupresión o para tratar o prevenir una afección inflamatoria como se define en las reivindicaciones, trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y trastornos del sistema inmunitario en un paciente que lo necesita, además una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes activos. Dichos agentes activos pueden incluir los que se utilizan convencionalmente para inmunosupresión o para una afección inflamatoria como se define en las reivindicaciones y trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y trastornos del sistema inmunitario pueden administrarse al paciente al que se está administrando un compuesto de esta invención. Estos otros agentes activos también pueden ser los que proporcionan otros beneficios cuando se administran en combinación con los compuestos de esta invención. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos pueden incluir, sin limitación, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, analgésicos, agentes inmunosupresores y una de sus mezclas adecuadas. En dicho
40 tratamiento de politerapia, tanto los compuestos de esta invención como los demás agentes farmacéuticos se administran a un individuo (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres) por procedimientos convencionales. Los agentes pueden administrarse en una sola forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas. Las cantidades eficaces de los demás agentes terapéuticos y formas farmacéuticas son bien conocidas para los expertos en la técnica. Dentro del alcance de los expertos en la materia está comprendido el determinar el intervalo óptimo de cantidades eficaces de los demás agentes terapéuticos.
45
50
55

En una realización de la invención donde se administra otro agente terapéutico a un individuo, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que su cantidad eficaz cuando no se administra otro agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del agente convencional es menor que su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de esta invención. De esta manera, los efectos secundarios no deseados asociados a altas

dosis de cualquiera de los agentes pueden minimizarse. Otras posibles ventajas (incluidos sin limitación la mejora de los regímenes de administración y/o la reducción del coste farmacéutico) serán evidentes para los expertos en la técnica.

5 En una realización relativa a una afección inflamatoria como se define en las reivindicaciones, trastornos alérgicos como se define en las reivindicaciones y afecciones autoinmunitarias, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio esteroideos o no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos particularmente útiles, incluyen aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados del ácido salicílico, incluidos aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluidos acetaminofeno y fenacetina; indol y ácidos indeno acéticos, incluidos indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos heteroarilacéticos, incluidos tolmetina, diclofenaco y ceterolaco; ácidos antranílicos (fenamato), incluidos ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluidos oxicams (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluidos nabumetona y una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus mezclas. Para una descripción más detallada de los NSAID, véase Paul A. Insel, *Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practic of Pharmacy Vol. II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

25 De especial relevancia para las enfermedades alérgicas, el otro agente terapéutico puede ser un antihistamínico. Los antihistamínicos útiles incluyen, pero no se limitan a, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizina, pirilamina, prometazina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina, y mezclas de los mismos. Para una descripción más detallada de antihistamínicos, véase Goodman & Gilman *The Pharmacologicals Basis of Therapeutics* (2001) 651-57, 10ª ed).

30 Los agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides (tal como Prednisona o Solumedrol), bloqueadores de linfocitos T (tales como ciclosporina A y FK506), análogos de la purina (tal como azatioprina (Imurán)), análogos de la pirimidina (tales como arabinósido de citosina), agentes alquilantes (tal como mostaza de nitrógeno, mostaza de fenilalanina, buslfan, y ciclofosfamida), antagonistas del ácido fólico (tales como aminopterina y metotrexato), antibióticos (tales como la rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puramicina y cloranfenicol), IgG humana, globulina antilinfocítica (GAL) y anticuerpos (tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, receptor anti-IL-2, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y anticuerpos para inmunotoxinas).

40 Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán las anteriores y otras politerapias útiles. Las posibles ventajas de dichas politerapias incluyen un perfil de eficacia diferente, la capacidad de utilizar menos de cada uno de los principios activos para minimizar los efectos secundarios tóxicos, las mejoras sinérgicas en eficacia, la mejora de la facilidad de administración o el uso y/o reducción de gastos generales de la preparación o formulación del compuesto.

Otras utilizaciones no reivindicadas

45 Los compuestos de esta invención se pueden usar como herramientas de investigación (por ejemplo, como control positivo para la evaluación de otros posibles inhibidores CRAC, o IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α y/o inhibidores INF- γ). Estos y otros usos y realizaciones de los compuestos y composiciones de esta invención serán evidentes para cualquier experto en la técnica.

50 La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de compuestos de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que muchas modificaciones, tanto en los materiales como en métodos, pueden ponerse en práctica sin apartarse del propósito e interés de esta invención. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no deben interpretarse que limitan específicamente la invención descrita y reivindicada en la presente memoria.

Ejemplos

Fundamento experimental

55 Sin estar sujeto por la teoría, se cree que los compuestos de esta invención inhiben los canales iónicos CRAC, inhibiendo de este modo la producción de IL-2 y otras citocinas clave implicadas con respuestas inflamatorias, alérgicas e inmunitarias. Los ejemplos que siguen demuestran estas propiedades.

Materiales y métodos generales

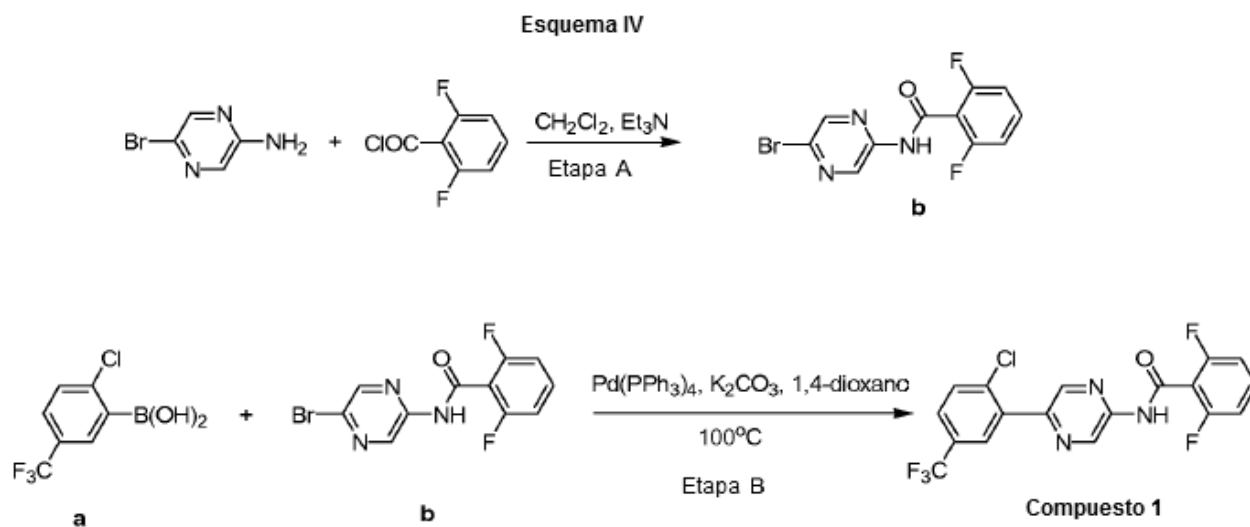
Los reactivos y disolventes utilizados a continuación pueden obtenerse de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE.UU.). Se registraron espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en un espectrómetro de RMN Varian 300 MHz. Los picos significativos se tabularon en el orden: δ (ppm): desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en hercios (Hz) y número de protones.

Se realizaron experimentos de fijación de membranas en la configuración celular completa de sello hermético a 21-25°C. Se obtuvieron registros de corrientes en alta resolución con un sistema amplificador de fijación de membranas informatizado (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Alemania). Las pipetas de fijación tenían resistencias entre 2 y 4 M Ω después de rellenar con la solución intracelular patrón. Inmediatamente después de la creación de la configuración celular completa, se suministraron rampas de tensión de 50 a 200 ms de duración que abarcan el intervalo de voltaje de -100 a +100 mV a una frecuencia de 0,5 Hz durante un período de 300-400 segundos. Se corrigieron todos los voltajes para un potencial de unión líquida de 10 mV entre las soluciones externa e interna cuando se usa glutamato como anión intracelular. Se filtraron corrientes a 2,9 kHz y se digitalizaron a intervalos de 10 μs . Las corrientes capacitivas y la resistencia en serie se determinaron y corrigieron antes de cada rampa de tensión con la compensación automática de la capacitancia de la EPC-9. Se evaluó el desarrollo temporal en baja resolución de las corrientes de membrana extrayendo la amplitud de corriente a -80 mV o 80 mV de los registros de corriente de cada rampa.

Ejemplo 1: Síntesis de ejemplos de compuestos representativos de esta invención

En general, los compuestos de la invención pueden sintetizarse empleando métodos análogos a los descritos en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 10/897.681 y la Solicitud de Patente provisional de EE.UU. n° de serie 60/611.913.

Compuesto 1: N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida



Etapa A: A una solución agitada de 2-bromo-5-amino-pirazina (24 mmol), trietilamina (TEA) (5 ml) en diclorometano seco (DCM) (50 ml) a 0°C . Se añadió 2, 6-difluoro-benzoil cloruro (3,0 ml, 24 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó. Eliminación de los disolventes dio N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida (**b**) como sólido blanco.

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-trifluorometil-bencenobórico (**a**, 5 mmol), N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida (**b**, 5 mmol), catalizador de paladio (0,30 mmol), carbonato potásico (1 g) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla se puso en suspensión con acetato de etilo (EtOAc) (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El aceite obtenido en la concentración se purificó por cromatografía flash seguido de recristalización para dar el Compuesto 1 como un sólido amarillento (0,19 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 9,3 (br, 1H), 8,5 (d, 1H, $J = 2$), 7,91 (s, 1H), 7,6 (d, 2H, $J = 2$), 7,4 (m, 1H), 7,0 (t, 2H, $J = 8$) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}$: 413,0; encontrado: 413,9 ($M + \text{H}^+$).

Compuesto 2: N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida

El compuesto 2 se preparó de una manera análoga al Compuesto 1, excepto que se utilizó cloruro de 3-fluoro-isonicotinoilo en lugar de cloruro de 2,6-difluoro-benzoilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 9,1 (br, 1H), 8,6-8,8 (m, 3H), 8,1 (t, 1H, $J = 6$), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (s, 1H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}$: 396,0. encontrado: 397,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5 Compuesto 3: N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

El compuesto 3 se preparó de un modo análogo al compuesto 1, excepto que se utilizó cloruro de 3-metil-isonicotinoilo en lugar de cloruro de 2,6-difluoro-benzoilo.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,8 (d, 1H, $J = 3$), 8,7 (d, 1H, $J = 3$), 8,6 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,6 (d, 2H, $J = 5$), 7,4 (d, 1H, $J = 5$), 7,2 (d, 1H, $J = 5$), 2,55 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$: 392,1. encontrado: 393,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 4: Hidrocloruro de N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida

El compuesto 4 se preparó poniendo en suspensión el compuesto 1 en metanol y barboteando gas HCl a través de la suspensión hasta que todos los sólidos entren en solución. A continuación se eliminó el disolvente para dar el compuesto 4, sal de HCl del compuesto 1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 9,6 (br, 1H), 8,9 (d, 1H, $J = 2$), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (t, 2H, $J = 8$), 3,8 (br, 1H), ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$: 449,0. encontrado: 413,9 (M-Cl^-).

Compuesto 60: N-[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-il]-2,6-difluoro-benzamida

El compuesto 60 se preparó de un modo análogo al compuesto 1, excepto que se utilizó 3-bromo-6-amino-piridazina en lugar de 2-bromo-5-amino-piridazina.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,5 (br, 1H), 8,7 (d, 1H, $J = 9$), 8,0 (t, 1H, $J = 9$), 8,0 (br, 1H), 7,7 (d, 2H, $J = 2$), 7,4 (m, 1H), 7,0 (t, 2H, $J = 8$) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$: 413,0; encontrado: 414,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon por un método análogo al descrito para los compuestos 1, 2, 3, 4 y 60

Compuesto 6: Éster metílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 1H, $J = 8$), 7,1 (t, 2H, $J = 8$), 3,93 (s, 3H), 2,48 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 383,1; encontrado: 384,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 32: Éster metílico del ácido 3-[5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]-2-il]-pirazin-4-metil-benzoico

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,8 (br, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,4 (d, 1H, $J = 8$), 3,92 (s, 3H), 2,47 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 384,1; encontrado: 385,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

30 Compuesto 57: 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,4 (d, 1H, $J = 2$), 8,1 (d, 1H, $J = 2$), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,72 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (d, 1H, $J = 8$), 7,1 (t, 2H, $J = 8$), 2,47 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$: 392,1; encontrado: 393,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 61: 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,70 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$: 375,1; encontrado: 376,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 62: 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,70 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: 371,1; encontrado: 372,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 63: 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 9,11 (br, 1H), 8,5 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,70 (s, 1H), 7,4 (d, 1H, $J = 8$), 7,18 (s, 1H), 2,48 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 393,1. encontrado: 394,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

45 Compuesto 64: [5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,4 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8$), 7,73 (s, 1H), 7,4 (d, 1H, $J = 8$), 7,2 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,48 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 378,1; encontrado: 379,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 109: Éster metílico del ácido 3-[5-[(3-fluoro-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il]-4-metil-benzoico

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 9,0 (br, 1H), 8,7 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,1 (m, 3H), 7,4 (d, 1H, $J = 8$), 3,93 (s, 3H), 2,49 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$: 366,1; encontrado: 367,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 110: N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 9,2 (br, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,0 (m, 4H), 3,83 (s, 6H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 371,1; encontrado: 372,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10 Compuesto 111: N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2-metil-nicotinamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 8,7 (m, 2H), 8,3 (br, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,9 (d, 1H, $J = 8$), 7,65 (s, 2H), 7,3 (m, 1H), 2,81 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$: 392,1; encontrado: 393,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto de referencia 112: [5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,68 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,2-1,9 (m, 8H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$: 383,1; encontrado: 384,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 113: N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 9,0 (br, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,7 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 3,86 (s, 6H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$: 354,1; encontrado: 355,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 114: [5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,6 (br, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 3,05 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 399,0; encontrado: 400,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 115: N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,5 (br, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 2H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}$: 414,0; encontrado: 415,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

25 Compuesto 117: N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,2 (br, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,55 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 350,1; encontrado: 351,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 118: N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,70 (s, 1H), 9,0 (br, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 3,85 (s, 6H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 372,1; encontrado: 373,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 119: [5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,65 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,8 (br, 1H), 7,5 (d, 1H, $J = 2$), 7,4 (d, 1H, $J = 2$), 7,26 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,03 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 357,1; encontrado: 358,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

35 Ejemplo 2: Inhibición de la producción de IL-2

Se colocaron células Jurkat en una placa de 96 pocillos (0,5 millones de células por pocillo en medio FBS al 1%) y a continuación el compuesto de ensayo de esta invención se añadió a diferentes concentraciones. Después de 10 minutos, las células se activaron con PHA (concentración final 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y se incubaron durante 20 horas a 37°C bajo CO_2 . El volumen final fue de 200 μl . Después de la incubación, las células se centrifugaron y los sobrenadantes se recogieron y se almacenaron a -70°C antes de analizar la producción de IL-2. Para detectar la producción de IL-2 se utilizó un kit de ELISA comercial (IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besanzón, Francia), a partir del cual se obtuvieron las curvas de respuesta a la dosis. Se calculó el valor de IC_{50} como la concentración a la que se inhibió el 50% de la máxima producción de IL-2 tras la estimulación en comparación con una referencia sin estimulación.

40

Compuesto nº	IC ₅₀
1	2 nM
2	115 nM
4	6 nM
60	>1000 nM
61	50,5 nM
62	32,2 nM
63	18,5 nM
64	55,0 nM
109	49,2 nM
110	15,7 nM
111	133,1 nM
112 (ref.)	22,3 nM
113	207,2 nM
114	61,6 nM
115	4,1 nM
117	144,7 nM
118	34,0 nM
119	302,4 nM

La inhibición de otras citocinas, tales como IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α e INF- γ , se puede probar de una manera similar utilizando un kit de ELISA disponible en el mercado para cada citocina.

5 Ejemplo 3: Estudios con fijación de membranas de inhibición de la corriente con I_{CRAC} en células RBL, células Jurkat y linfocitos T primarios

10 En general, se utilizó un método de fijación de membranas de células completas para examinar los efectos de un compuesto de la invención en un canal en el que interviene como mediador I_{CRAC}. En dichos experimentos, se creó una medición de referencia para una célula fijada. A continuación, un compuesto a ensayar se perfundió (o hinchó) a las células en la solución externa y se midió el efecto del compuesto sobre I_{CRAC}. Un compuesto que modula I_{CRAC} (p. ej., inhibe) es un compuesto que es útil en la invención para modular la actividad del canal iónico CRAC.

1) Células RBL

Células

15 Células de leucemia basófila de rata (RBL-2H3) se cultivaron en medio DMEM enriquecido con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂. Las células se sembraron en cubreobjetos de vidrio 1-3 días antes de su uso.

Condiciones de registro

5 Se registraron corrientes de membrana de células usando la configuración de célula completa de la técnica de fijación de membranas con una EPC10 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Se diseñaron electrodos (2-5 MΩ de resistencia) a partir de tubos capilares de vidrio de borosilicato (Sutter Instruments, Novato, Ca). Los registros se realizaron a temperatura ambiente.

Solución para pipeta intracelular

La solución de la pipeta intracelular contenía Cs-glutamato 120 mM; CsCl 20 mM; CsBAPTA 10 mM; CsHEPES 10 mM; NaCl 8 mM; MgCl₂ 1 mM; IP3 0,02 mM; pH = 7,4 ajustado con CsOH. La solución se mantuvo en hielo y se protegió de la luz antes de realizar el experimento.

10 Solución extracelular

La solución extracelular contenía NaCl 138 mM; NaHEPES, 10 mM; CsCl 10 mM; CaCl₂ 10 mM; glucosa 5,5 mM; KCl 5,4 mM; KH₂PO₄ 0,4 mM; Na₂HPO₄·H₂O 0,3 mM a pH = 7,4 ajustado con NaOH.

Tratamiento de los compuestos

15 Cada compuesto se diluyó a partir de una solución madre 10 mM en serie utilizando DMSO. La concentración final de DMSO se mantuvo siempre al 0,1%.

Procedimiento experimental

20 Se supervisaron corrientes I_{CRAC} cada 2 segundos utilizando un protocolo de 50 mseg, donde el voltaje se aumenta gradualmente desde -100 mV hasta 100 mV. El potencial de membrana se mantuvo a 0 mV entre las rampas de la prueba. En un experimento típico, las corrientes hacia adentro del pico se desarrollarían de 50-100 segundos. Una vez estabilizadas las corrientes I_{CRAC}, las células se perfundieron con un compuesto de ensayo en la solución extracelular. Al final de un experimento, las corrientes I_{CRAC} restantes se estimularon a continuación con un compuesto de referencia (SKF96365, 10 mM) para asegurar que la corriente todavía puede ser inhibida.

Análisis de datos

25 Se determinó el nivel de corriente I_{CRAC} midiendo la amplitud de la corriente hacia el interior a -80 mV de la rampa de tensión en un análisis posterior usando MATLAB. Se calculó la inhibición de la corriente I_{CRAC} para cada concentración utilizando la amplitud de pico al comienzo del experimento en la misma célula. Se estimó el valor de IC₅₀ y el coeficiente de Hill para cada compuesto ajustando todos los puntos de datos a una única ecuación de Hill.

Resultados

30 La siguiente tabla muestra la concentración de un compuesto de la invención que inhibe el 50% de la corriente I_{CRAC} en células RBL. Como puede verse a partir de los datos de la tabla, dos compuestos representativos de la invención inhiben la corriente I_{CRAC} a una concentración de 70 nM.

Número de compuesto	IC ₅₀
1	70 nM
115	70 nM
SKF96365	4 μM

2) Células Jurkat

Células

35 Se cultivan linfocitos T de Jurkat en cubreobjetos de vidrio, se transfieren a la cámara de registro y se mantienen en una solución patrón de cloruro sódico compuesta modificada de la siguiente composición: NaCl 145 mM, KCl 2,8 mM, CsCl 10 mM, CaCl₂ 10 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM, HEPES-NaOH 10 mM, pH 7,2.

Solución extracelular

40 La solución externa contiene CaNaR 10 mM, glucosa 11,5 mM y un compuesto de ensayo a diversas concentraciones.

Solución intracelular para pipeta

La solución intracelular patrón para pipeta contiene: glutamato de Cs 145 mM, NaCl 8 mM, MgCl₂ 1 mM, ATP 0,5 mM, GTP 0,3 mM, pH 7,2 ajustado con CsOH. La solución se enriquece con una mezcla de Cs-BAPTA 10 mM y CaCl₂ 4,3-5,3 mM para tamponar [Ca²⁺]_i a las concentraciones de reposo de 100 a 150 nM.

5 Registros de fijación de membranas

Se realizan experimentos de fijación de membranas en la configuración de célula completa de sello hermético a 21-25°C. Se obtienen registros de corrientes de alta resolución con un sistema amplificador de fijación de membrana informatizado (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Alemania). Las pipetas de fijación con recubrimiento Sylgard® normalmente tienen resistencias entre 2-4 MΩ después de rellenar con la solución intracelular patrón. Inmediatamente después de la creación de la configuración de célula completa, rampas de tensión de 50 ms de duración que abarcan el intervalo de voltaje de -100 a +100 mV se suministran a partir de un potencial de mantenimiento de 0 mV a una frecuencia de 0,5 Hz durante un periodo de 300 a 400 segundos. Todos los voltajes se corrigen para un potencial de unión líquida de 10 mV entre las soluciones externa e interna. Las corrientes se filtran a 2,3 kHz y digitalizan a intervalos de 100 μs. Se determinan y se corrigen las corrientes capacitivas y las resistencias en serie antes de cada rampa de voltaje utilizando la compensación automática de la capacitancia de la EPC-9.

Análisis de los datos

Las primeras rampas antes de la activación de I_{CRAC} (por lo general 1 a 3) se filtran digitalmente a 2 kHz, se reúnen y se utilizan para la sustracción de fugas resta de todos los registros de corriente posteriores. El desarrollo temporal a baja resolución de las corrientes hacia el interior se extrae de cada uno de los registros de las corrientes en rampa con fugas corregidas midiendo la amplitud de corriente a -80 mV o una tensión elegida.

Cabe esperar que los compuestos de la invención inhiban la corriente I_{CRAC} en células Jurkat.

3) Linfocitos T primarios

Preparación de linfocitos T primarios

Se obtienen linfocitos T primarios a partir de muestras de sangre humana completa al añadir 100 μl de mezcla de enriquecimiento de linfocitos T humanos RosetteSep® a 2 ml de sangre completa. La mezcla se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se diluye con un volumen igual de PBS que contiene 2% de FBS. La mezcla se pone en capas en la superficie de medio de densidad DM-L RosetteSep® y después se centrifuga durante 20 minutos a 1200 g a temperatura ambiente. Los linfocitos T enriquecidos se recuperan de la interfaz del medio plasma/densidad, a continuación se lava dos veces con PBS que contiene 2% de FBS, y se utilizan en experimentos de fijación de membranas siguiendo el procedimiento descrito para las células RBL.

Cabe esperar que los compuestos de la invención inhiban la corriente I_{CRAC} en linfocitos T primarios humanas.

Ejemplo 4: Inhibición de múltiples citocinas en PBMC primarias humanas

Se estimulan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con fitohemaglutinina (PHA) en presencia de concentraciones variables de compuestos de la invención o ciclosporina A (CsA), un conocido inhibidor de la producción de citocinas. La producción de citocinas se mide utilizando kits de ensayo ELISA humanos disponibles en el mercado (de Cell Science, Inc.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de IL-2, y cabe esperar que sean potentes inhibidores de IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, INF-γ y TNF-α en células PBM primarias humanas. Además, no cabe esperar que los compuestos de la invención inhiban la citocina antiinflamatoria, IL-10.

Ejemplo 5 Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la desgranulación en células RBL

Procedimiento:

El día antes de que se realice el ensayo, células RBL, que se habían cultivado hasta la confluencia en una placa de 96 pocillos, se incuban a 37°C durante al menos 2 horas. El medio se reemplaza en cada pocillo con 100 μl de medio reciente que contiene 2 μl/ml de anti-DNP IgE.

Al día siguiente, las células se lavaron una vez con PRS (glucosa 2,6 mM y BSA al 0,1%) y se añadieron 160 μl de PRS a cada pocillo. Se añade un compuesto de ensayo a un pocillo en una solución de 20 μl a 10 veces la concentración deseada y se incuba durante 20 a 40 minutos a 37°C. Se añaden 20 μl de 10 × anti-IgE de ratón (10 μl/ml). Se utiliza SKF96365 como referencia positiva. La desgranulación máxima tiene lugar normalmente entre 15 a 40 minutos después de la adición de anti-IgE.

Resultados:

Cabe esperar que los compuestos de la invención inhiban la desgranulación de las células RBL.

Ejemplo 6 Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la quimiotaxia en linfocitos T

Aislamiento de linfocitos T:

5 Alícuotas de 20 ml de sangre completa heparinizada (2 cerdos, 1 persona) se someten a centrifugación en gradiente de densidad en Ficoll Hypaque. Las capas de la capa leucocítica que representan las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) que contienen linfocitos y monocitos se lavan una vez, se vuelven a poner en suspensión en 12 ml de RPMI 1640 incompleto y luego se colocan en matraces de cultivo T75 recubiertos con gelatina durante 1 h a 37°C. Las células no adherentes, que representan linfocitos de sangre periférica (PBL) reducido en monocitos,

10 se vuelven a poner en suspensión en medio RPMI completo y se colocan en columnas de lana de nilón activadas empaquetadas sin compactar que se había equilibrado con medios calientes. Después de 1 hora a 37°C, las poblaciones de linfocitos T no adherentes se eluyen por lavado de las columnas con medio adicional. Las preparaciones de linfocitos T se centrifugan, se vuelven a poner en suspensión en 5 ml de RPMI incompleto y se hace el recuento utilizando un hemocitómetro.

15 Ensayo de migración celular:

Se marcaron alícuotas de cada preparación de linfocitos T con Calcien AM (TefLabs) y se vuelven a poner en suspensión a una concentración de $2,4 \times 10^6$ /ml en solución salina equilibrada de Hank tamponada con HEPES que contiene CaCl_2 1,83 mM y MgCl_2 0,8 mM, pH 7,4 (HHBSS). Un volumen igual de HHBSS que contiene 0, 20 nM, 200 nM o 2.000 nM del compuesto 1 o EDTA 20 nM se añade a continuación y las células se incuban durante 30 min a 37°C. Se colocan alícuotas de 50 μl de las suspensiones celulares (60.000 células) sobre la membrana (tamaño de poro de 5 μm) de una unidad de quimiotaxia de 96 pocillos Neuroprobe ChemoTx que se había colocado sobre pocillos que contienen 10 ng/ml de MIP-1 α en HHBSS. Se deja que migren los linfocitos T durante 2 horas a 37°C, después de lo cual la superficie apical de la membrana se limpia de las células. Las unidades de quimiotaxia se colocan entonces en un Cytoflour 4000 (PerSeptive BioSystems) y se mide la fluorescencia de cada pocillo (longitudes de onda de excitación y emisión de 450 y 530 nm, respectivamente). El número de células que migran en cada pocillo se determina a partir de una curva patrón generada a partir de la medición de la fluorescencia de diluciones al doble en serie de las células marcadas colocadas en los pocillos inferiores de la unidad de la quimiotaxia antes de la colocación de la membrana.

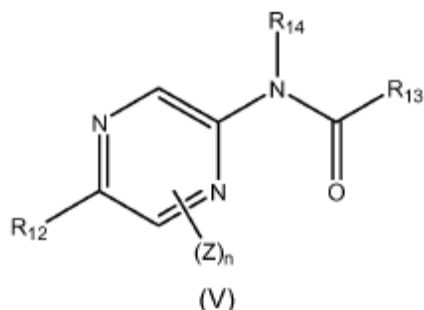
20

25

30 *Resultados:* Cabe esperar que los compuestos de la invención sean inhibidores de la respuesta quimiotáctica de los linfocitos T de la especie porcina y en linfocitos T humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural (V):



o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 5 cada Z se selecciona independientemente del grupo consistente en un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un halógeno, un alcoxi inferior, un alquilsulfanilo inferior, ciano, nitro o haloalcoxi inferior;

R_{12} es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquiniilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un halógeno, ciano, nitro, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pOR_{17}$, $-NR_{17}S(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pNR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-C(X_3)R_{17}$, $-C(X_3)OR_{17}$, $-C(X_3)SR_{17}$, $-C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{17}C(X_3)R_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)OR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)SR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-OC(X_3)R_{17}$, $-OC(X_3)OR_{17}$, $-OC(X_3)SR_{17}$, $-SC(X_3)OR_{17}$, $-SC(X_3)SR_{17}$, $-OC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-SC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-X_5P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})(X_5R_{17})$;

10

15

R_{13} es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquiniilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un halógeno, ciano, nitro, un haloalquilo, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-S(O)_pR_{17}$, $-S(O)_pOR_{17}$, $-OS(O)_pR_{17}$, $-OS(O)_pOR_{17}$, $-S(O)_pNR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-C(X_3)R_{17}$, $-C(X_3)OR_{17}$, $-C(X_3)SR_{17}$, $-C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{17}C(X_3)R_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)OR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)SR_{18}$, $-NR_{17}C(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-OC(X_3)R_{17}$, $-OC(X_3)OR_{17}$, $-OC(X_3)SR_{17}$, $-SC(X_3)OR_{17}$, $-SC(X_3)SR_{17}$, $-OC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-SC(X_3)NR_{15}R_{16}$, $-P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-X_5P(X_4)(X_5R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})_2$, $-P(X_4)(R_{17})(X_5R_{17})$;

20

25 R_{14} en cada caso se selecciona independientemente de $-H$, un alquilo, $-COR_{20}$ o $-C(O)OR_{20}$;

R_{15} y R_{16} , en cada caso son, independientemente, H , un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquiniilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R_{15} y R_{16} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

30

R_{17} y R_{18} , en cada caso son, independientemente, H , un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquiniilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

35

R_{19} , en cada caso, es independientemente H , un halógeno, un alquilo, $-OR_{17}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$;

R_{20} , en cada caso, es independientemente H , o un alquilo;

40 X_3 es $=O$, $=S$ o $=NR_{19}$;

X_4 es $=O$ o $=S$;

X_5 es -O- o -S-;

n es 0, 1 o 2; y

p es 1 o 2,

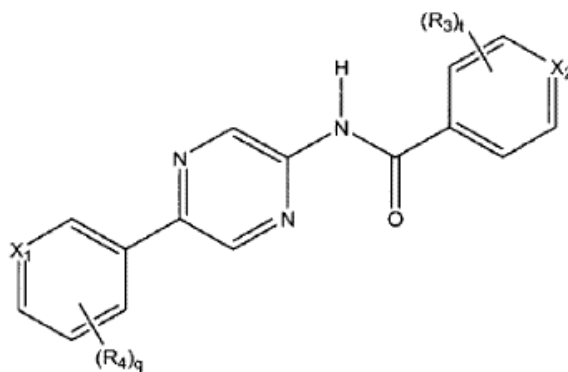
en donde el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos de carbono.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{12} se selecciona del grupo consistente en un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido, un antraceno opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un furilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un pirrolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un imidazolilo opcionalmente sustituido, un indoliznilo
10 opcionalmente sustituido, un opcionalmente tiazolilo sustituido, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un isotiazolilo opcionalmente sustituido, un piridazinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo opcionalmente sustituido, un triazinilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un tiadiazolilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un tetrazolilo
15 opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, un indolilo opcionalmente sustituido, un tetrahydroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_{12} es un fenilo opcionalmente sustituido, un tetrazolilo opcionalmente sustituido o un piridinilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_{13} es un fenilo opcionalmente sustituido o un piridinilo opcionalmente sustituido.

- 25 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (III):



(III)

o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

X_1 es CH, CR_4 o N;

X_2 es CH, CR_3 o N;

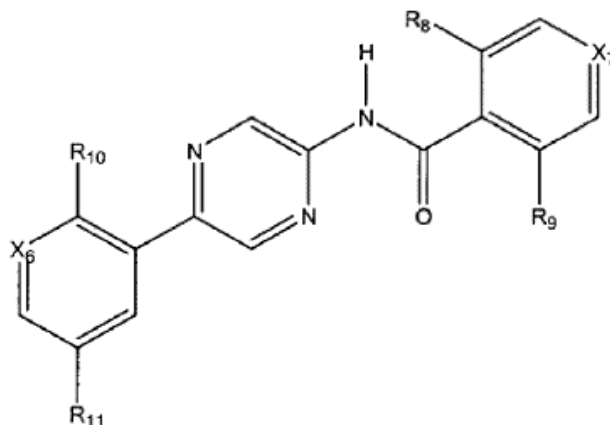
- 30 R_3 y R_4 , en cada caso son, independientemente, un halógeno, ciano, nitro, un alquilo, un haloalquilo, un alcoxi, alquilsulfanilo, hidroxilo, un heteroarilo, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino o $C(O)R_6$;

R_6 , en cada caso es, independientemente, H, un alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo, $-OR_7$, $-SR_7$ o $-NR_7R_7$;

- 35 R_7 , en cada caso es, independientemente, H, un alquilo, un heteroalquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo; y

q y t , en cada caso son, independientemente, 0 o un número entero de 1 a 5.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (IV):



(IV)

o una de sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

X₆ y X₇ son cada uno, independientemente, CH o N;

5 R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, un halógeno, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo o un haloalcoxilo inferior; y

R₁₀ y R₁₁ son cada uno, independientemente, un halógeno, ciano, un alquilo inferior, un haloalquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalcoxi inferior, tetrazolilo, 1-alquil-tetrazolilo, un éster alquílico inferior, -C(O)NH₂, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 3-alquiloxadiazolilo o tetrazolilo,

10 en donde el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos de carbono.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R₈ y R₉ son fluoro.

8. Una composición farmacéutica, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10. Un método *in vitro* de inhibición de la activación de inmunocitos que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11. Un método *in vitro* de inhibición de la producción de citocinas en una célula que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

20 12. El método de la reivindicación 11, en donde la citocina se selecciona del grupo consistente en IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, INF- γ , TNF- α y una de sus combinaciones.

13. Un método *in vitro* de inhibición de un canal iónico en una célula, en donde el canal iónico está implicado en la activación de inmunocitos, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

25 14. El método de la reivindicación 13, en donde el canal iónico es un canal de Ca²⁺ activado por liberación de Ca²⁺ (CRAC).

15. Un método *in vitro* de inhibición de la proliferación de linfocitos T y/o de linfocitos B en respuesta a un antígeno, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en el tratamiento o prevención de un trastorno inmunitario, una enfermedad inflamatoria o un trastorno alérgico en un individuo que lo necesita, en donde el trastorno inmunitario se selecciona del grupo consistente en esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria, arteritis de la temporal, síndrome antifosfolipídico, vasculitis, tales como la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar y vitíligo, enfermedad de

- Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1 o inmunomediada, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ovaritis y orquitis autoinmunitarias, trastorno autoinmunitario de las glándulas suprarrenales, artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren; la enfermedad inflamatoria es el rechazo del trasplante; y el trastorno alérgico está en un paciente humano y es la dermatitis atópica o la urticaria.
- 5 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en inmunosupresión.
18. Un método *in vitro* de inhibición de la desgranulación de mastocitos, que comprende administrar a la célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 10 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 y 18, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en:
- N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- hidrocloruro de N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
- 15 2,6-difluoro-N-[5-[2-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirazin-2-il]-benzamida;
- éster metílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
- éster metílico del ácido 4-metil-3-[5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il]-benzoico;
- éster propílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
- 20 éster metílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico;
- éster etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
- 2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-benzamida;
- 25 N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
- 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzamida;
- éster metílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
- 30 éster etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
- éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico;
- éster etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
- 35 3-fluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 3-fluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;

- N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
- éster metílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
- éster etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
- 5 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
- éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il} benzoico;
- 3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 10 3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- 15 3,5-difluoro-N-[5-(5-isociano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- éster etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- 20 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
- N-[5-(2-cloro-5-furan-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(2-cloro-5-furan-3-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 25 N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[5-[2-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirazin-2-il]-benzamida;
- 30 2,6-difluoro-N-[5-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirazin-2-il]-benzamida;
- 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- [5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 35 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;

- 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 5 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 10 [5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 15 N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 20 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico ;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 25 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
- 30 [5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 35 3-fluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;

- 3,5-difluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 [5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 5 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico ;
 éster metílico de ácido 3-[5-[(3-fluoro-piridina-4-carbonil)-amino]-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2-metil-nicotinamida;
 10 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 15 [5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y
 sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.
20. El compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto para su utilización según las reivindicaciones 16 o 17, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en:
- N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 20 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 hidrocloreto de N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida;
 éster metílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
 25 éster metílico del ácido 4-metil-3-[5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il]-benzoico;
 éster propílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzoico;
 éster metílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico;
 éster etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
 30 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
 2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-benzamida;
 2,6-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-benzamida;
 N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 35 N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 3-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-4-metil-benzamida;
 éster metílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;

- éster etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-3-metil-benzoico;
éster metílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]-benzoico;
éster etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
5 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-cloro-4-[5-(2,6-difluoro-benzoilamino)-pirazin-2-il]benzoico;
3-fluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
3-fluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
10 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
éster metílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
éster etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
15 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3,5-difluoro-piridin-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il} benzoico;
3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-2-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
20 3,5-difluoro-N-[5-(5-furan-3-il-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
25 3,5-difluoro-N-[5-(5-isociano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
éster etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-metil-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
éster metílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
éster etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
30 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-cloro-3-{5-[(3-metil-piridina-4-carbonil)-amino]pirazin-2-il}-benzoico;
N-[5-(2-cloro-5-furan-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
N-[5-(2-cloro-5-furan-3-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
N-[5-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
N-[5-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
35 N-[5-(2-etil-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
N-[5-(5-carbamoil-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;

- N-[5-(5-ciano-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida;
 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida;
 2,6-difluoro-N-[5-(2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil)-pirazin-2-il]-benzamida;
- 5 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 10 3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-tiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
- 15 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-oxazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 20 [5-(2-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 25 N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
- 30 3-metil-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico ;
 3-fluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 3-metil-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
- 35 3,5-difluoro-N-[5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(2-metil-5-tiazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;

- N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-oxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 5 3-fluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-isonicotinamida;
 N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(5-isoxazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 3-fluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 10 N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 3,5-difluoro-N-[5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]isonicotinamida;
 [5-(5-isotiazol-5-il-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 15 N-[5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-isoxazol-5-il-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico ;
 éster metílico de ácido 3-{5-[(3-fluoro-piridina-4-carbonil)-amino] pirazin-2-il}-4-metil-benzoico;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida;
 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-2-metil-nicotinamida;
 20 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-fluoro-isonicotinamida;
 [5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
 N-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-metil-isonicotinamida;
 N-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3,5-difluoro-isonicotinamida;
 25 [5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y
 sus sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables.