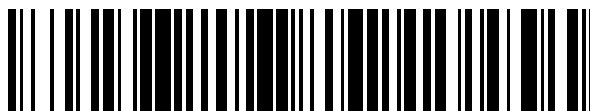


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 043**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2010 PCT/IB2010/002535**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11042797**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010 E 10779334 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2509955**

54 Título: **Derivados de pirazol como moduladores del canal de calcio activado por liberación de calcio**

30 Prioridad:

08.10.2009 IN 2439CH2009
30.10.2009 IN 2636CH2009
25.01.2010 IN 158CH2010
02.06.2010 IN 1513CH2010
02.06.2010 IN 1514CH2010
01.12.2009 US 265540 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2018

73 Titular/es:

RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
Fritz Courvoisier 40
2300 La Chaux de Fonds, CH

72 Inventor/es:

MUTHUPPALANIAPPAN, PEYYAPPAN;
VISWANADHA, SRIKANT;
MERIKAPUDI, GAYATRI, SWAROOP y
VAKKALANKA, SWAROOP, KUMAR, V.S.

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 677 043 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

Derivados de pirazol como moduladores del canal de calcio activado por liberación de calcio

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes de Patente Provisional de la India N.º 2440/CHE/2009, con fecha del 8 de octubre de 2009; 2636/CHE/2009, con fecha del 30 de octubre de 2009; 158/CHE/2010, con fecha del 25 de enero de 2010; 1513/CHE/2010, con fecha del 2 de junio de 2010; 1514/CHE/2010, con fecha del 2 de junio de 2010; y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º 61/265,540, con fecha del 1 de diciembre de 2009.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC) de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos para prepararlos, a composiciones
15 farmacéuticas que los contienen, y al compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento con los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 La regulación del calcio intracelular es un elemento clave en la transducción de señales en y dentro de las células. Las respuestas celulares a factores de crecimiento, neurotransmisores, hormonas y una diversidad de moléculas señal diferentes se inician a través de procesos dependientes de calcio. La importancia del ión de calcio como segundo mensajero se enfatiza por muchos mecanismos diferentes que trabajan juntos para mantener la homeostasis del calcio. Los cambios en la concentración de iones de calcio libre intracelular representan el evento
25 de señalización más extendido e importante para la regulación de una plétora de respuestas celulares. Una ruta generalizada para la entrada de iones de calcio en la célula es a través de canales dependientes de depósito (SOC), es decir, muchos tipos de células emplean la entrada de iones de calcio dependiente de depósito como su ruta principal para la afluencia de iones de calcio. Este mecanismo se activa después de la liberación de iones de calcio de los depósitos, donde los depósitos agotados conducen a la activación de los canales de calcio activado por
30 liberación de calcio (CRAC).

Los canales CRAC, una subfamilia de canales dependientes de depósito, se activan mediante la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares, particularmente desde el retículo endoplásmico (RE). Estos canales son factores clave en la regulación de una amplia gama de funciones celulares, incluida la contracción muscular, la secreción de
35 proteínas y fluidos y el control sobre el crecimiento y la proliferación celular y, por lo tanto, desempeñan un papel esencial en diversas enfermedades tales como trastornos inmunitarios y respuestas alérgicas. Entre varias corrientes biofísicamente distintas dependientes de depósito, la mejor caracterizada y la más selectiva de iones de calcio es la corriente de CRAC. Por lo tanto, los canales CRAC median funciones esenciales desde la secreción a la expresión génica y el crecimiento celular y forman una red esencial para la activación de las células inmunes que
40 establecen la respuesta inmune adaptativa. Recientemente, dos proteínas, la molécula de interacción estromal (STIM1) y el modulador 1 de CRAC (CRACM1 u Orai1), se han identificado como los componentes esenciales que reconstituyen y amplifican completamente las corrientes de CRAC en sistemas de expresión heterólogos con una huella biofísica similar. En los mamíferos, existen varios homólogos de estas proteínas: STIM1 y STIM2 en el retículo endoplásmico y CRACM1, CRACM2 y CRACM3 en la membrana plasmática.

45

Las corrientes de CRAC se descubrieron inicialmente en linfocitos y mastocitos, y al mismo tiempo se han caracterizado en diversas líneas celulares tales como S2 drosophila, linfocitos B DT40, hepatocitos, dendríticas, megacarióticas y células de riñón canino Madin-Darby. En los linfocitos y en los mastocitos, la activación a través del
50 antígeno o los receptores de Fc inicia la liberación de iones de calcio de los depósitos intracelulares causada por el segundo mensajero inositol(1,4,5)-trifosfato (Ins(1,4,5)P₃), que a su vez conduce a la entrada de iones de calcio a través de los canales CRAC en la membrana plasmática. Las corrientes de Ca²⁺ dependientes de depósito caracterizadas por músculo liso, células epidérmicas A431, células endoteliales de diversos tejidos, y líneas celulares de cáncer de próstata muestran características biofísicas alteradas que sugieren un origen molecular distinto.

55

Por ejemplo, el flujo de iones de calcio a través de la membrana celular es importante en la activación de linfocitos y respuestas inmunes adaptativas. Se ha demostrado que las oscilaciones de [Ca²⁺] desencadenadas a través de la estimulación del TCR (receptor de antígenos de linfocitos T) son prominentes, y parecen implicar solo una única vía de afluencia de iones calcio, el canal CRAC dependiente de depósito. Véanse, por ejemplo, Lewis "Calcium

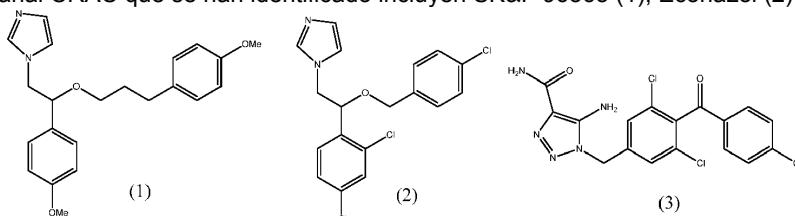
signalling mechanisms in T lymphocytes", *Annu. Rev. Immunol.* 19, (2001), 497-521; Feske et al. "Ca⁺⁺ calcineurin signalling in cells of the immune system", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 311, (2003), 1117-1132; Hogan et al. "Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT", *Genes Dev.* 17, (2003) 2205-2232.

5 Está bien establecido ahora que el calcio intracelular desempeña un papel importante en diversas funciones celulares, y que su concentración está regulada por la afluencia de iones de calcio a través de canales de calcio en la membrana celular. Los canales de iones de calcio, que se encuentran en los sistemas nervioso, endocrino, cardiovascular y esquelético y están modulados por el potencial de membrana, se denominan canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje (VOC). Estos canales se clasifican en los subtipos L, N, P, Q, R y T. El influjo excesivo de
 10 Ca²⁺ a través de los canales VOC causa hipertensión y disfunción cerebral. Por el contrario, los canales de iones de calcio en las células inflamatorias, incluidos los linfocitos, los mastocitos y los neutrófilos, pueden activarse independientemente de su potencial de membrana. Se ha informado que este tipo de canal de iones de calcio actúa en la crisis y la exacerbación de la inflamación y las enfermedades autoinmunes. En los linfocitos T, se ha informado que las primeras fases de activación consisten en eventos pre y post Ca²⁺. La estimulación de los receptores de
 15 linfocitos T induce eventos pre-Ca²⁺, incluida la generación de IP₃, seguido de la liberación de Ca²⁺ del retículo endoplásmico (RE). En los eventos post-Ca²⁺, el agotamiento de Ca²⁺ en el RE induce la activación de los canales CRAC, y la afluencia capacitativa de Ca²⁺ a través del canal CRAC mantiene una alta concentración intracelular de Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i). Este alto [Ca²⁺]_i prolongado activa la transducción de señal citosólica para producir mediadores lipídicos (por ejemplo, LTD₄), citocinas [por ejemplo, interleucina-2 (IL-2)] y metaloproteinasas de matriz, que
 20 participan en la patogénesis de la inflamación y enfermedades autoinmunes.

Estos hechos sugieren que los moduladores del canal CRAC pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por la activación de células inflamatorias sin efectos secundarios observados en esteroides. Dado que los moduladores del canal VOC causarían eventos adversos en los sistemas nervioso y cardiovascular, puede ser
 25 necesario que los moduladores del canal CRAC muestren una selectividad suficiente sobre los canales VOC si se van a usar como fármacos antiinflamatorios.

Por consiguiente, se ha dicho que los moduladores del canal CRAC son útiles en el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos asociados con el canal de calcio activado por la liberación de calcio
 30 incluyendo, pero sin limitación, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis,
 35 tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis y dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjogren, cáncer y otras enfermedades proliferativas, y enfermedades o trastornos autoinmunes. Véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales N.º WO 2005/009954, WO 2005/009539, WO 2005/009954, WO 2006/034402, WO 2006/081389, WO 2006/081391, WO 2007/087429, WO 2007/087427, WO 2007/087441, WO 2007/087442, WO 2007/087443, WO
 40 2007/089904, WO 2007/109362, WO 2007/112093, WO 2008/039520, WO 2008/063504, WO 2008/103310, WO 2009/017818, WO 2009/017819, WO 2009/017831, WO 2010/039238, WO 2010/039237, WO 2010/039236, WO 2009/089305 y WO 2009/038775, y las Publicaciones de Estados Unidos N.º: US 2006/0173006 y US 2007/0249051.

45 Los inhibidores del canal CRAC que se han identificado incluyen SK&F 96365 (1), Econazol (2) y L-651582 (3).

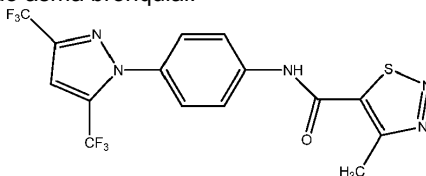


Sin embargo, estas moléculas carecen de potencia y selectividad suficientes sobre los canales VOC y, por lo tanto, no son adecuadas para uso terapéutico.

50

Publicaciones recientes de Tajji et al. (*European Journal of Pharmacology*, 560, 225-233, 2007) y Yasurio Yonetoky et al. (*Bio. & Med. Chem.*, 16, 9457-9466, 2008) describen un inhibidor de canal CRAC selectivo codificado YM-

58483 que es capaz de inhibir la función de los linfocitos T y se propone que sea beneficioso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo asma bronquial.



YM-58483

5 Yasurio Yonetoky *et al.* describen que YM-58483 es selectivo para los canales CRAC sobre los canales dependientes de voltaje (VOC) con un índice selectivo de 31.

Otros moduladores del canal CRAC descritos incluyen diversos compuestos de biarilo y/o carboxanilida heterocíclico que incluyen, por ejemplo, PCT o solicitudes de patente de Estados Unidos asignadas a Synta Pharmaceuticals viz.

10 WO 2005/009954 , WO 2005/009539, WO 2005/009954, WO 2006/034402, WO 2006/081389, WO 2006/081391, WO 2007/087429, WO 2007/087427, WO 2007/087441, WO 2007/087442, WO 2007/087443, WO 2007/089904, WO 2007/109362, WO 2007/112093, WO 2008/039520, WO 2008/063504, WO 2008/103310, WO 2009/017818, WO 2009/017819, WO 2009/017831, WO 2010/039238, WO 2010/039237, WO 2010/039236, WO 2009/089305 y WO 2009/038775, US 2006/0173006 y US 2007/0249051.

15

Otras publicaciones de patente relacionadas con moduladores de canal CRAC incluyen solicitudes de Astellas, Queens Medical Centre, Calcimedica y otros viz., WO 2007 /121186, WO 2006/0502 14, WO 2007/139926, WO 2008/148108, US 7.452.675, US 2009/023177, WO 2007/139926, US 6.696.267 , US 6.348.480 , WO 2008/106731, US 2008/0293092, WO 2010/048559, WO 2010/027875, WO2010/025295, WO 2010/034011, WO2010/034003, WO 2009/076454, WO 2009/035818, US 2010/0152241, US 2010/0087415, US 2009/0311720 y WO 2004/078995.

20

La revisión adicional y la divulgación de la bibliografía en el área de los canales CRAC incluye Isabella Derler *et al.*, Expert Opinion in Drug Discovery, 3(7), 787-800, 2008; Yousang G *et al.*, Cell Calcium, 42, 145-156, 2007; Yasurio Yonetoky *et al.*, Bio. & Med. Chem., 14, 4750-4760, 2006; y Yasurio Yonetoky *et al.*, Bio. & Med. Chem., 14, 5370-5383, 2006.

25

El cáncer es un importante problema de salud pública en la India, EE. UU. y muchas otras partes del mundo. Actualmente, 1 de cada 4 muertes en la India se debe al cáncer. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo debido a su alta incidencia y mortalidad, con estimaciones de supervivencia a 5 años de ~10 % para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Se ha informado que se necesitan más investigaciones sobre los mecanismos de tumorigénesis y quimiorresistencia del cáncer de pulmón para mejorar la tasa de supervivencia (Jemal A, *et al.*, Cancer Statistics, CA Cancer. J. Clin., 56, 106-130, 2006). Existen cuatro tipos principales de NSCLC, concretamente, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma broncoalveolar y carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas son los tipos más comunes de NSCLC en función de la morfología celular (Travis *et al.*, Lung Cancer Principles and Practice, Lippincott-Raven, Nueva York, 361-395, 1996). Los adenocarcinomas se caracterizan por una ubicación más periférica en el pulmón y a menudo tienen una mutación en el oncogén K-ras (Gazdar *et al.*, Anticancer Res., 14, 261-267, 1994). Los carcinomas de células escamosas son típicamente más céntricos y con frecuencia llevan mutaciones del gen p53 (Niklinska *et al.*, Folia Histochem. Cytobiol., 39, 147-148, 2001).

30

La mayoría de los NSCLC se caracterizan por la presencia de la mutación *ras*, lo que hace que el paciente sea relativamente insensible al tratamiento con inhibidores de cinasas conocidos. Como resultado, los tratamientos actuales del cáncer de pulmón generalmente se limitan a medicamentos citotóxicos, cirugía y radioterapia. Existe la necesidad de tratamientos que tengan menos efectos secundarios y se dirijan más específicamente a las células cancerosas, sean menos invasivos y mejoren el pronóstico de los pacientes.

35

La identificación de células iniciadoras de tumores pulmonares y marcadores asociados puede ser útil para la optimización de enfoques terapéuticos y para la información predictiva y pronóstica en pacientes con cáncer de pulmón. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos métodos de predicción, evaluación y tratamiento de pacientes afectados de cáncer de pulmón.

40

Todavía existe la necesidad insatisfecha y grave de moduladores de molécula pequeña que tengan especificidad

hacia Stim1 y/u Orai1 con el fin de regular y/o modular la actividad de los canales CRAC, particularmente para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el CRAC.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

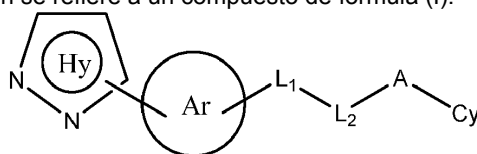
5

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

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

10

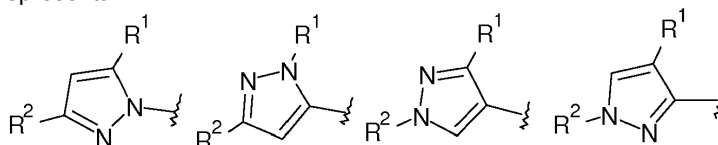
En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

15 o un tautómero del mismo, profármaco del mismo, N-óxido del mismo, éster farmacéuticamente aceptable del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

el Anillo Hy representa



20

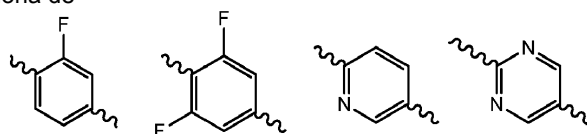
opcionalmente sustituidos con R^{'''};

R¹ es ciclopropilo;

R² se selecciona de CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₍₃₋₅₎ sustituido o sin sustituir, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b, CN y COOH;

25

el Anillo Ar se selecciona de



L₁ y L₂ representan juntos -NH-C(=X)- o -C(=X)NH;

A está ausente o se selecciona de -(CR^aR^b)- o -NR^a;

30

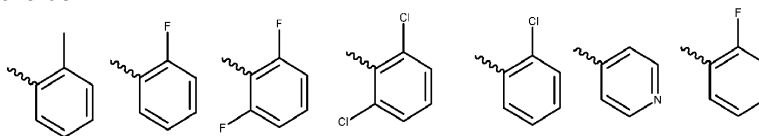
R^a y R^b son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alqueno C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alquino C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo C₍₃₋₅₎ sustituido o sin sustituir, o R^a y R^b pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-6 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;

35

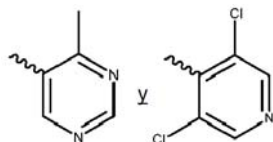
R^{'''} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alqueno C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alquino C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo C₍₃₋₅₎ sustituido o sin sustituir.

cada aparición de X se selecciona independientemente de O, S y -NR^a;

Cy se selecciona de



40



5 cada aparición de R^a y R^b es igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando R^a y R^b están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^c y S;

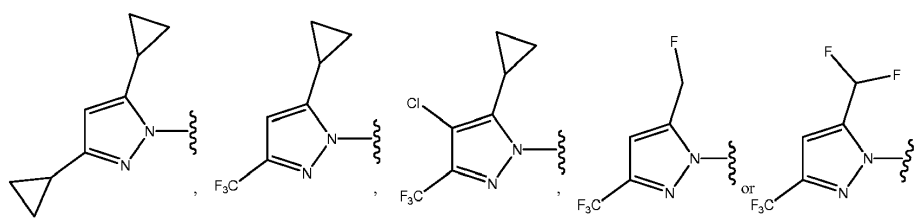
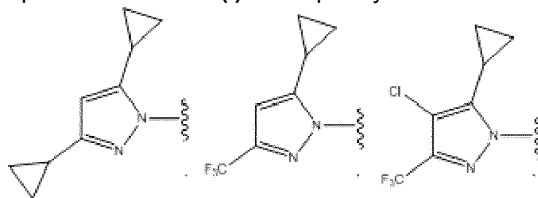
10 cada aparición de R^c y R^d puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes y se seleccionan de O, NH y S;

15 cada aparición de Y se selecciona de O, S y $-NR^a$; y
 20 cada aparición de q representa independientemente 0, 1 o 2;

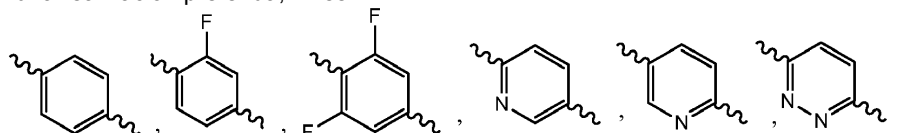
25 En una realización preferida, R^1 es ciclopropilo.

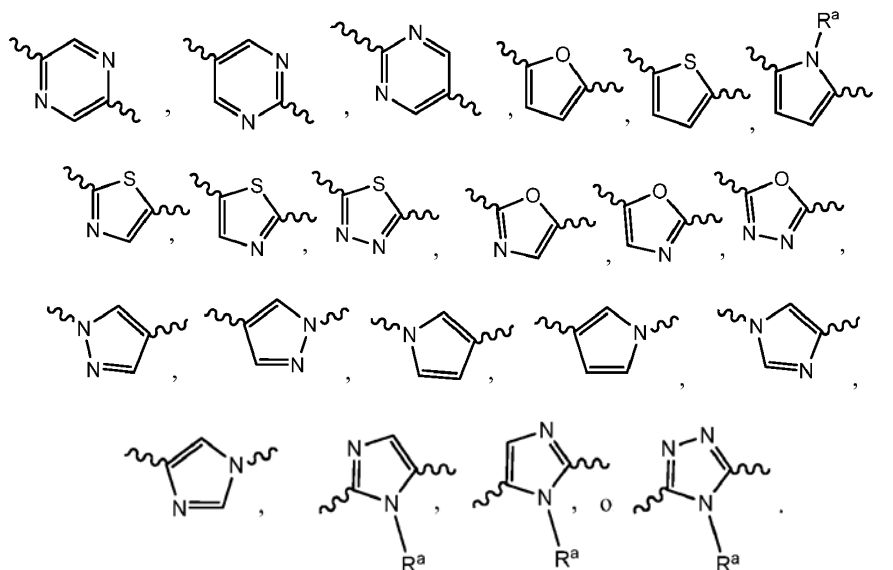
En una realización preferida, R^2 es CF_3 .

Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que H_y es

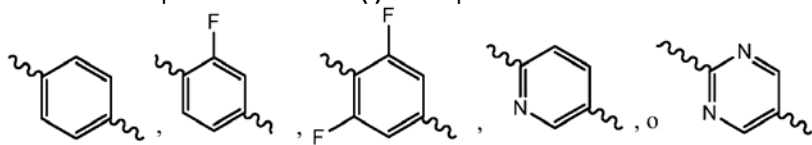


De acuerdo con una realización preferida, Ar es

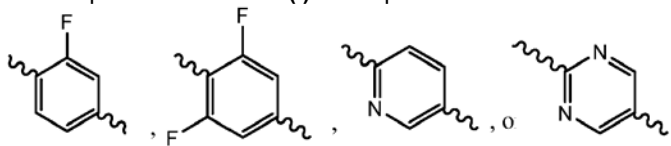




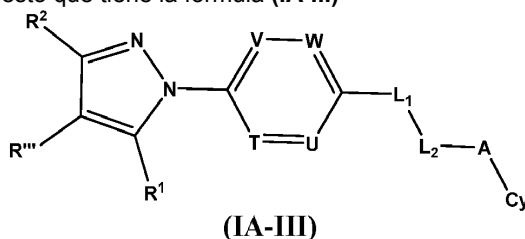
Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que Ar es



Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que Ar es



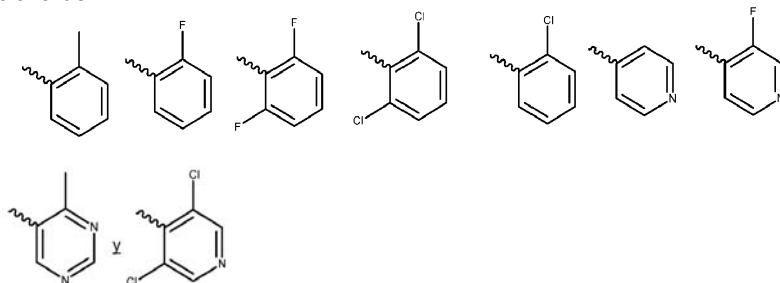
15 Aún otra realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-III)



o un tautómero, N-óxido, éster farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 tanto R¹ como R² son ciclopropilo, y uno de R¹ y R² es CF₃ y el otro es ciclopropilo;
 T es CF o N y U, V, W son independientemente CH, CF o N;
 L₁ y L₂ representan juntos -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, o -S(=O)_qNH- o -NH-CR'R''-;
 A está ausente o se selecciona de -(CR'R'')- y -NR²;
 cada aparición de R' y R es igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, o R' y R pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-6 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;
 R''' se selecciona de hidrógeno o halógeno;
 cada aparición de X se selecciona independientemente de O, S y -NR²;

20
25
30

Cy se selecciona de



- 5 cada aparición de R^a y R^b es igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando los sustituyentes R^a y R^b están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^c y S;
- 10 cada aparición de R^c y R^d puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes y se seleccionan de O, NH y S;
- 15 cada aparición de Y se selecciona de O, S y $-NR^a$; y
- 20 cada aparición de q representa independientemente 0, 1 o 2.

Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que tanto R^1 como R^2 representan ciclopropilo.

- 30 Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es ciclopropilo.

Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que uno de R^1 y R^2 es CF_3 y el otro es CHF_2 , CHF_2 .

- 35 Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que R^1 es ciclopropilo y R^2 es CF_3 .

Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que T es CF o N.

Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que U, V, W son CH, CF o N.

- 40 Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que L_1 y L_2 representan juntos $-NH-C(=O)-$, $C(=O)NH-$ o $-NH-CH_2-$;

Se prefiere adicionalmente un compuesto de fórmula (IA-III) en la que A está ausente, es $-NH-$ o $-CH_2-$.

- 45 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación y en la Tabla 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

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

N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2-metilbenzamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-difluorobenzamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,6-difluorobenzamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]nicotinamida
 Clorhidrato de N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]isonicotinamida
 N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 N-[4-(4-cloro-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida
 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-o-tolilnicotinamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2-fluorobenzamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,3-difluorobenzamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida
 Diclorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]nicotinamida
 Diclorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida
 N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3-fluoroisonicotinamida
 Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida
 Clorhidrato de N-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-N,4-dimetiltiazol-5-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)acetamida
 Clorhidrato de N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-2-il)acetamida
 Clorhidrato de N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-3-il)acetamida
 Clorhidrato de N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-4-il)acetamida
 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(4-metiltiazol-5-il)metil]anilina
 1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
 1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metiltiazol-5-il)urea
 1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metilpirimidin-5-il)urea
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-5-metilisoxazol-4-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-metilbenzamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,3-difluorobenzamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida
 Clorhidrato de N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}nicotinamida
 Clorhidrato de N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}isonicotinamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3-fluoroisonicotinamida
 3,5-dicloro-N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}isonicotinamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-N,4-dimetilpirimidin-5-carboxamida
 N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-(piridin-2-il)acetamida
 1-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3-(4-metilpirimidin-5-il)urea
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-diclorobenzamida
 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil)-3-fluorobenzamida
 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,6-difluorofenil)-3-fluorobenzamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilbenzamida
 Clorhidrato de 2-cloro-N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}benzamida
 N-(6-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2,3-difluorobenzamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2,6-difluorobenzamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}picolinamida

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-3-metilpicolinamida
 Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]nicotinamida
 Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-2-metilnicotinamida
 Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]isonicotinamida
 5 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-3-fluoroisonicotinamida
 3,5-dicloro-N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]isonicotinamida
 N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida
 Clorhidrato de N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-2-(piridin-4-il)acetamida
 10 N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 1-{6-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-3-(4-metiltiazol-5-il)urea
 6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,3-difluorofenil) nicotinamida
 6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,6-difluorofenil) nicotinamida
 N-{6-[4-cloro-5-ciclopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida
 15 N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-5-il]-2,6-difluorobenzamida
 3,5-dicloro-N-[4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]isonicotinamida N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[5-
 ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorobenzamida
 N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-5-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 20 {4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-1-fenilciclobutanocarboxamida
 N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metiloxazol-5-carboxamida
 N-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-5-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluoro-N-(4-metilpirimidin-5-il) benzamida o
 25 N-{4-[3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida y N-{4-[5-ciclopropil-
 3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida

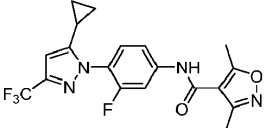
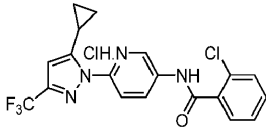
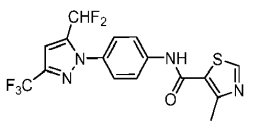
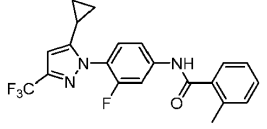
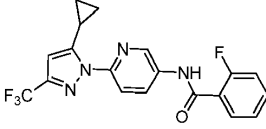
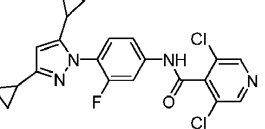
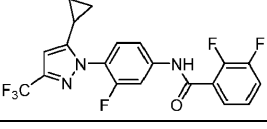
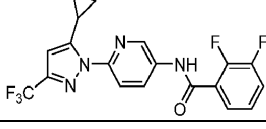
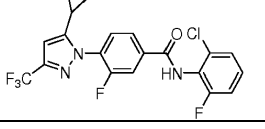
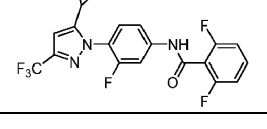
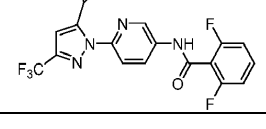
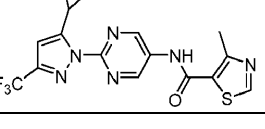
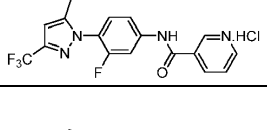
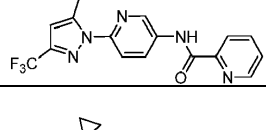
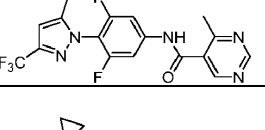
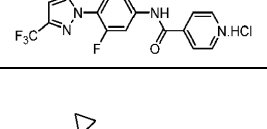
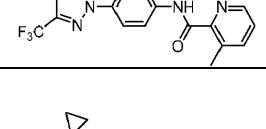
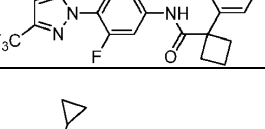
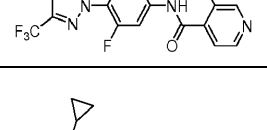
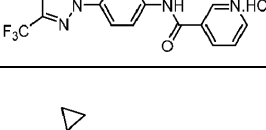
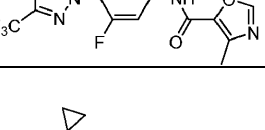
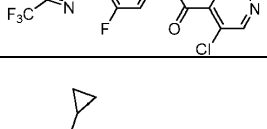
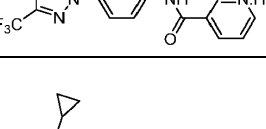
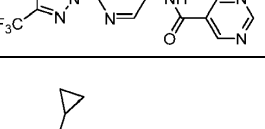
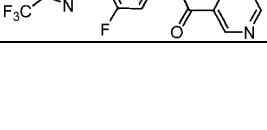
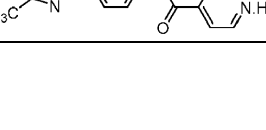
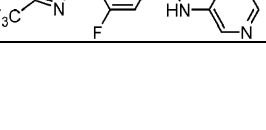
o un tautómero, profármaco, N-óxido, éster farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

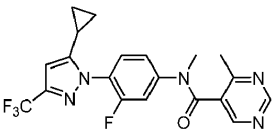
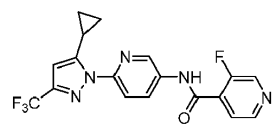
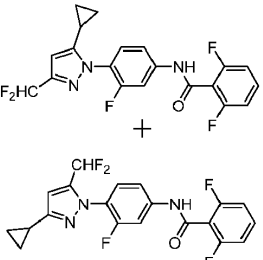
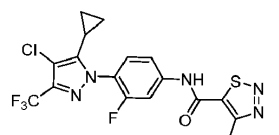
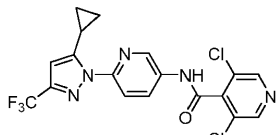
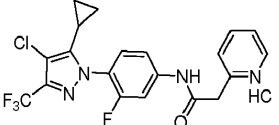
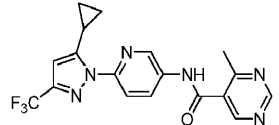
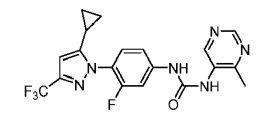
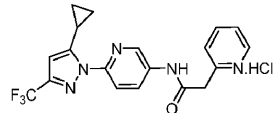
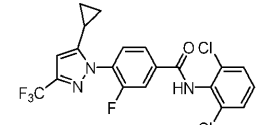
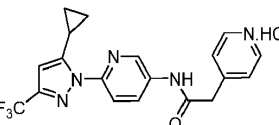
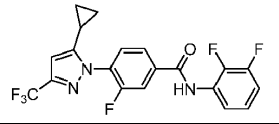
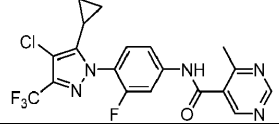
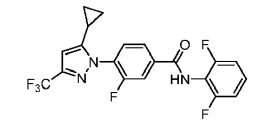
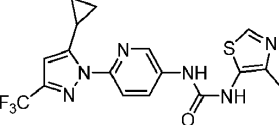
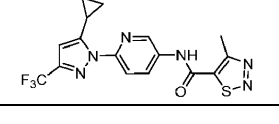
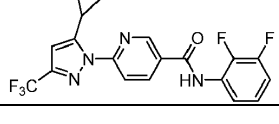
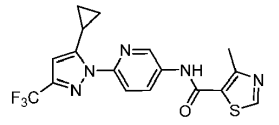
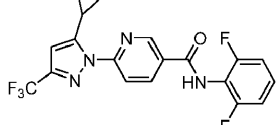
30

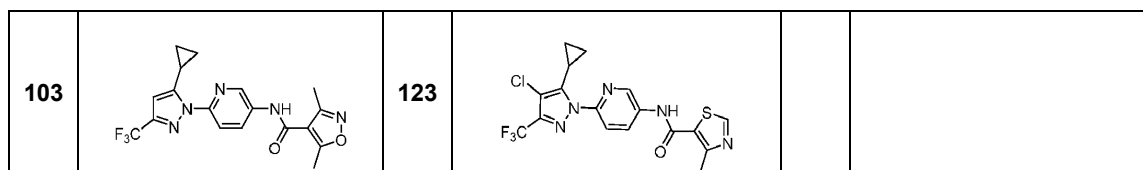
Tabla 1

28		41		67	
29		42		69	
30		43		70	
31		44		71	

32		45		72	
33		46		73	
34		47		74	
35		48		75	
36		50		76	
37		51		77	
38		54		78	
39		63		82	
40		64		83	
84		104		124	

85		105		126	
86		106		127	
87		107		128	
88		108		129	
89		109		130	
90		110		131	
91		111		132	
92		112		133	
93		113		134	

<p>94</p> 	<p>114</p> 	<p>135</p> 
<p>95</p> 	<p>115</p> 	
<p>96</p> 	<p>116</p> 	
<p>97</p> 	<p>117</p> 	
<p>98</p> 	<p>118</p> 	
<p>99</p> 	<p>119</p> 	
<p>100</p> 	<p>120</p> 	
<p>101</p> 	<p>121</p> 	
<p>102</p> 	<p>122</p> 	



Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, compuestos de las fórmulas **I**, y/o **IA-III**, incluyendo sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables) son útiles para el tratamiento, prevención, inhibición y/o mejora de enfermedades o trastornos asociados con el canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC).

5

También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno a través de la modulación de los canales CRAC administrando a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula **I**, y/o **IA-III** como se ha definido anteriormente).

10 También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno a través de la modulación de los canales CRAC administrando a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula **I**, y/o **IA-III** como se ha definido anteriormente), en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos un agente antiinflamatorio diferente.

15 Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la entrada de calcio dependiente de depósito, interrumpir el ensamblaje de unidades SOCE, alterar las interacciones funcionales de las proteínas que forman complejos de canales de calcio dependientes de depósito, y alterar las interacciones funcionales de STIM1 con Orai1. Estos compuestos son bloqueadores de poro del canal SOC y son bloqueantes de poro del canal CRAC.

20 Los compuestos descritos en el presente documento modulan el calcio intracelular y se usan en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones donde la modulación del calcio intracelular tiene un efecto beneficioso. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento inhiben la entrada de calcio dependiente de depósito. En una realización, los compuestos de la presente invención capaces de modular los niveles de calcio intracelular interrumpen el ensamblaje de unidades SOCE. En otra realización, los compuestos de la presente

25 invención capaces de modular los niveles de calcio intracelular alteran las interacciones funcionales de proteínas que forman complejos de canales de calcio dependiente de depósito. En una realización, los compuestos de la presente invención capaces de modular los niveles de calcio intracelular alteran las interacciones funcionales de STIM1 con Orai1. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención capaces de modular los niveles de calcio intracelular son bloqueadores de poro del canal SOC. En otras realizaciones, los compuestos de la

30 presente invención capaces de modular los niveles de calcio intracelular son bloqueadores de poro del canal CRAC.

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

35 directamente asociada con los canales CRAC activados.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que se benefician de la modulación del calcio intracelular, incluyendo, pero sin limitación, una enfermedad relacionada con el sistema inmune (por ejemplo, una enfermedad autoinmune), una enfermedad o trastorno que implica

40 inflamación (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunitario), cáncer u otras enfermedades proliferativas, enfermedades o trastornos hepáticos, y enfermedades o trastornos renales. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan como inmunosupresores para prevenir (o inhibir) rechazos de injertos de trasplantes, rechazo de trasplantes

45 alogénicos o xenogénicos (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos), y/o enfermedad de injerto contra huésped. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir (o inhibir) el rechazo de injertos de trasplantes como resultado de trasplantes de tejidos u órganos. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir (o inhibir) la enfermedad de injerto contra huésped resultante de un trasplante de médula ósea o de células madre.

50

Más particularmente, los compuestos de fórmula **I**, y/o **IA-III** son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos inflamatorios incluyendo, pero sin limitación, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis

reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente
5 crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis y dermatitis atópica, asma y síndrome de Sjogren.

Los compuestos descritos en el presente documento modulan una actividad de, modulan una interacción de, o se unen a, o interactúan con al menos una porción de una proteína en el complejo de canales de calcio dependientes de depósito. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento modulan una actividad de,
10 modulan una interacción de, o se unen a, o interactúan con al menos una porción de una proteína en el complejo de canales de calcio activados por la liberación de calcio. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento reducen el nivel de complejos de canales de calcio dependientes de depósito funcionales. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento reducen el nivel de complejos de canales de calcio dependientes de depósito activados. En una realización adicional, los complejos de canales de calcio dependientes
15 de depósito son complejos de canales de calcio activados por la liberación de calcio.

Los compuestos de la presente invención que son capaces de modular los niveles de calcio intracelular para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, cuando se administran a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, reducen, mejoran o eliminan eficazmente un síntoma o manifestación de la enfermedad, afección o trastorno. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran a un sujeto
20 predispuesto a una enfermedad, afección o trastorno que todavía no manifiesta un síntoma de la enfermedad, afección o trastorno, y previene o retrasa el desarrollo de los síntomas. En realizaciones adicionales, el compuesto de la presente invención tiene dichos efectos solo o junto con otros agentes, o funciona para potenciar un efecto terapéutico de otro agente.

Debido al papel clave del calcio en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores del canal de calcio podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presente una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis,
30 glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

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

Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. Por lo tanto, estos agentes son útiles en el tratamiento de infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, VIH, virus del papiloma humano, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).
50

Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención de cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de células pre-neoplásicas que ya han sufrido un insulto o que inhiben la recaída tumoral. Los compuestos también son útiles para inhibir la angiogénesis y la metástasis tumoral.
55

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados conjunta o secuencialmente) con tratamientos anticancerosos conocidos tales como terapia de radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos o anticancerosos, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, agentes interactivos de ADN, tal como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de

topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interaccionan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sean naturales o sintéticas; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; 5 inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de factores de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2), y también otros moduladores de proteína cinasa.

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

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

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente en el campo al que pertenece la materia objeto reivindicada. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para los términos en el presente documento, prevalecerán las de esta sección.

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente otra cosa. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante.

30

La definición de términos de química estándar y biología molecular se encuentra en trabajos de referencia, incluyendo, pero sin limitación, Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th edition" Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York y "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5th edition" (2007), Garland Science, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, los métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, se contemplan dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento.

35

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, y química médica y farmacéutica descrita en el presente documento son las utilizadas generalmente. En algunas realizaciones, las técnicas estándar se usan para análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes. En otras realizaciones, se usan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación tisular (por ejemplo, electroporación, lipofección). En realizaciones más precisas, las reacciones y las técnicas de purificación se realizan, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se describe en el presente documento. Las técnicas y procedimientos anteriores se realizan generalmente por métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva.

45

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista de sustituyentes en la definición es ejemplar y no debe interpretarse como limitante de los sustituyentes definidos en otra parte en la memoria descriptiva.

50

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

55

El término alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que

tiene hasta 6 átomos de carbono.

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

El término alquenilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

10

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 12 átomos de carbono (prefiriéndose actualmente radicales que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 a 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo.

15

El término alquinilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos representativos de estos grupos son -OCH₃ y -OC₂H₅.

20

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

25

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene de 3 hasta 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que luego se une a la estructura principal en cualquier carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

30

El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical que contiene anillos cíclicos que contiene en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo.

35

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

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅, y -C₂H₅C₆H₅.

40

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

45

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5-14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como átomos del anillo. El heteroarilo puede ser un sistema anular mono, bi o tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales anulares de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo e isoquinolilo. El radical de anillo de heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

50

Los ejemplos de dichos radicales "de anillo heterocíclico" o "heteroarilo" incluyen, pero sin limitación, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurnilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo,

perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxasolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromano, isocromano, y similares.

10

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo de heteroarilo como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

15 El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a una sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yW^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-N(N-N(R^x)R^y)$, $-NR^x C(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^x(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, y $-ONO_2$, en los que R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x , R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S. Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden estar sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en "arilo sustituido" no puede ser "alqueno sustituido". La sustitución o la combinación de sustituyentes previstos por esta invención son preferiblemente los que dan como resultado la formación de un compuesto estable.

40

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

El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores amino adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo y sililo. Un "grupo protector carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores carboxilo adecuados incluyen, pero sin limitación, $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-difenil-1-fosfino)-etilo y nitroetilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

55

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

Todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de esta invención. Las mezclas racémicas también se incluyen dentro del alcance de esta invención. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

El término "tautómeros" se refiere a compuestos, que se caracterizan por una interconversión relativamente fácil de formas isoméricas en equilibrio. Se pretende que estos isómeros estén cubiertos por esta invención.

10 El término "profármaco" se refiere a compuestos, que son un precursor inactivo de un compuesto, convertido en su forma activa en el cuerpo mediante procesos metabólicos normales.

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

Adicionalmente, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solamente en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por deuterio y similares.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetililetildiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitclohexilamina, metformina, bencilamina, trialquilamina y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo o sulfatos de alquilo tales como MeI y (Me)₂SO₄; aminoácidos no naturales tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina y guanidina sustituida en la que los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alquenoilo, alquinilo, sales de amonio o amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácidos cuando sea apropiado, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

El término "sujeto" o "paciente" incluye mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mamíferos: seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Los ejemplos de animales no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves y peces. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar síntomas de enfermedad, trastorno o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad, trastorno o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección, aliviar la enfermedad, trastorno o afección, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad, trastorno o afección, o detener los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección de forma profiláctica y/o terapéutica.

Como se usa en el presente documento, el término "proteína diana" se refiere a una proteína o una porción de una proteína capaz de unirse, o interactuar con un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto capaz de modular una proteína STIM y/o una proteína Orai. En ciertas realizaciones, una proteína diana es una proteína STIM. En otras realizaciones, una proteína diana es una proteína Orai, y en aún otras realizaciones, el compuesto se dirige tanto a la proteína STIM como a la proteína Orai.

El término "proteína STIM" se refiere a cualquier proteína situada en la membrana reticular o plasmática endoplásmica que activa un aumento en la tasa de flujo de calcio en una célula por un canal CRAC. (STIM se refiere a una molécula de interacción estromal). Como se usa en el presente documento, "proteína STIM" incluye, pero sin limitación, STIM-1 de mamífero, tal como STIM-1 humano y de roedor (por ejemplo, ratón), D-STIM de *Drosophila melanogaster*, C-STIM de *C. elegans*, STIM de *Anopheles gambiae* y STIM-2 mamífero, tal como STIM-2 humano y de roedor (por ejemplo, ratón). Como se describe en el presente documento, se ha identificado que dichas proteínas

están involucradas en, participan y/o proporcionan la entrada del calcio dependiente de depósito o modulación del mismo, el tamponamiento citoplásmico de calcio y/o la modulación de los niveles de calcio en o el movimiento del calcio en, dentro o fuera de los depósitos de calcio intracelular (por ejemplo, retículo endoplásmico).

5 Se apreciará por "activar" o "activación" se entiende la capacidad de una proteína STIM para regular positivamente, estimular, potenciar o facilitar de otra manera el flujo de calcio en una célula por un canal CRAC. Se prevé que la comunicación cruzada entre la proteína STIM y el canal CRAC puede producirse por una interacción molecular directa o indirecta. Adecuadamente, la proteína STIM es una proteína transmembrana que está asociada con, o muy cerca de, un canal CRAC.

10

El término "fragmento" o "derivado" cuando se refiere a una proteína (por ejemplo, STIM, Orai) significa proteínas o polipéptidos que retienen esencialmente la misma función o actividad biológica en al menos un ensayo como proteína o proteínas nativas. Por ejemplo, el fragmento o derivado de la proteína a la que se hace referencia mantiene preferiblemente al menos aproximadamente el 50 % de la actividad de la proteína nativa, al menos el 75
15 %, o al menos aproximadamente el 95 % de la actividad de la proteína nativa, como se determina, por ejemplo, mediante un ensayo de afluencia de calcio.

Como se usa en el presente documento, "mejora" se refiere a una mejora en una enfermedad o afección o al menos un alivio parcial de los síntomas asociados con una enfermedad o afección. Como se usa en el presente documento,
20 la mejora de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular mediante la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, ralentización de la progresión o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duraderos o transitorios que se atribuyen a o asociados con la administración del compuesto o composición.

25 El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interactuar con una proteína diana directa o indirectamente a fin de alterar la actividad de la proteína diana, incluyendo, solo a modo de ejemplo, inhibir la actividad de la diana, o limitar o reducir la actividad de la diana.

Como se usa en el presente documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad
30 de una diana (por ejemplo, una proteína diana). Por ejemplo, en algunas realizaciones, un modulador provoca un aumento o disminución en la magnitud de una determinada actividad de una diana en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una diana. En ciertas realizaciones, un inhibidor evita completamente una o más actividades de una diana.

35

Como se usa en el presente documento, "modulación" con referencia al calcio intracelular se refiere a cualquier alteración o ajuste en calcio intracelular que incluye, pero sin limitación, la alteración de la concentración de calcio en los orgánulos de almacenamiento de calcio del citoplasma y/o intracelular, por ejemplo, retículo endoplásmico, o alteración de la cinética de los flujos de calcio en, fuera y dentro de las células. En aspecto, la modulación se refiere
40 a la reducción.

Los términos "inhibe", "inhibir" o "inhibidor" de la actividad del canal SOC o actividad del canal CRAC, como se usan en el presente documento, se refieren a la inhibición de la actividad del canal de calcio dependiente de depósito o la actividad del canal de calcio activado por la liberación de calcio.

45

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

50 El término entidades moleculares "farmacéuticamente aceptables" y composiciones que son fisiológicamente tolerables y que no producen típicamente una reacción adversa alérgica o similar, tal como trastorno gástrico y mareo, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en
55 animales, y más particularmente en seres humanos.

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

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por diversas vías de administración que incluyen, pero sin limitación, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

5 Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado es la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de un compuesto de la presente invención requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. En algunas realizaciones, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de escalamiento de dosis.

10 15 Los términos "potenciar" o "que potencia", como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

20 El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

25 El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. En algunas realizaciones, los diluyentes se usan para estabilizar compuestos porque proporcionan un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también proporcionan control de pH o mantenimiento) se utilizan como diluyentes, incluyendo, pero sin limitación, una solución salina tamponada con fosfato.

30 Como se usa en el presente documento, "calcio intracelular" se refiere a calcio localizado en una célula sin especificación de una ubicación celular particular. Por el contrario, "citósólico" o "citoplásmico" con referencia al calcio se refiere al calcio localizado en el citoplasma de la célula.

35 Como se usa en el presente documento, un efecto sobre el calcio intracelular es cualquier alteración de cualquier aspecto del calcio intracelular, incluyendo, pero sin limitación, una alteración en los niveles de calcio intracelular y la ubicación y movimiento del calcio en, fuera o dentro de una célula o depósito de calcio intracelular u orgánulo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un efecto sobre el calcio intracelular es una alteración de las propiedades, tal como, por ejemplo, la cinética, las sensibilidades, la velocidad, la amplitud y las características electrofisiológicas del flujo o movimiento de calcio que se produce en una célula o porción de la misma. En algunas realizaciones, un efecto sobre el calcio intracelular es una alteración en cualquier proceso de modulación de calcio intracelular, incluyendo la entrada de calcio dependiente de depósito, el tampón de calcio citosólico, y los niveles de calcio en o el movimiento del calcio en, fuera de o dentro de un almacén de calcio intracelular. Cualquiera de estos aspectos se evalúa en una variedad de formas incluyendo, pero sin limitación, la evaluación de los niveles de calcio u otro ión (particularmente catión), el movimiento de calcio u otro ión (particularmente catión), fluctuaciones en los niveles de calcio u otro ión (particularmente catión), la cinética de los flujos de calcio u otro ión (particularmente catión) y/o el transporte del calcio u otro ión (particularmente catión) a través de una membrana. Una alteración es cualquier cambio que sea estadísticamente significativo. Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, si se dice que el calcio intracelular en una célula de ensayo y una célula de control son diferentes, dichas diferencias son una diferencia estadísticamente significativa.

55 La modulación de calcio intracelular es cualquier alteración o ajuste en calcio intracelular incluyendo, pero sin limitación, la alteración de la concentración o nivel de calcio en el citoplasma y/o orgánulos de almacenamiento de calcio intracelular, por ejemplo, el retículo endoplásmico, la alteración en el movimiento de calcio en, fuera de y dentro de una célula o depósito de calcio intracelular u orgánulo, la alteración en la ubicación del calcio dentro de una célula, y la alteración de la cinética, u otras propiedades, de los flujos de calcio en, fuera y dentro de las células. En algunas realizaciones, la modulación de calcio intracelular implica la alteración o ajuste, por ejemplo, la reducción o inhibición, de la entrada de calcio dependiente de depósito, el tamponamiento de calcio citosólico, los niveles de calcio en o el movimiento del calcio en, fuera de o dentro de un depósito de calcio intracelular u orgánulo, y/o niveles

de calcio citosólico iniciales o en reposo. La modulación del calcio intracelular implica una alteración o ajuste en el movimiento de iones mediado por receptor (por ejemplo, calcio), el movimiento de iones dependiente del segundo mensajero (por ejemplo, calcio), entrada y salida de calcio de una célula, y/o la captación iónica (por ejemplo, calcio) en o la liberación de los compartimentos intracelulares, incluyendo, por ejemplo, endosomas y lisosomas.

5

Como se usa en el presente documento, "implicado en", con respecto a la relación entre una proteína y un aspecto del calcio intracelular o la regulación del calcio intracelular significa que, cuando la expresión o actividad de la proteína en una célula se reduce, se altera o se elimina, hay una reducción, alteración o eliminación concomitante o asociada de uno o más aspectos del calcio intracelular o la regulación del calcio intracelular. Tal alteración o

10

reducción en la expresión o actividad se produce en virtud de una alteración de la expresión de un gen que codifica la proteína o alterando los niveles de la proteína. Una proteína implicada en un aspecto del calcio intracelular, tal como, por ejemplo, la entrada de calcio dependiente de depósito, por lo tanto, es una que proporciona o participa en un aspecto del calcio intracelular o la regulación del calcio intracelular. Por ejemplo, una proteína que proporciona la entrada de calcio dependiente de depósito es una proteína STIM y/o una proteína Orai.

15

Como se usa en el presente documento, una proteína que es un componente de un canal de calcio es una proteína que participa en el complejo de múltiples proteínas que forma el canal.

20

Como se usa en el presente documento, "entrada de cationes" o "entrada de calcio" en una célula se refiere a la entrada de cationes, tales como calcio, en una ubicación intracelular, tal como el citoplasma de una célula o en el lumen de un orgánulo intracelular o sitio de almacenamiento. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la entrada de cationes es, por ejemplo, el movimiento de cationes hacia el citoplasma celular desde el medio extracelular o desde un orgánulo o sitio de almacenamiento intracelular, o el movimiento de cationes hacia un orgánulo o sitio de almacenamiento intracelular desde el citoplasma o medio extracelular. El movimiento de calcio al citoplasma desde

25

un orgánulo o sitio de almacenamiento intracelular también se denomina "liberación de calcio" desde el orgánulo o sitio de almacenamiento.

30

Como se usa en el presente documento, "respuesta celular" se refiere a cualquier respuesta celular que da como resultado el movimiento de iones hacia o desde una célula o dentro de una célula. En algunas realizaciones, la respuesta celular está asociada con cualquier actividad celular que sea dependiente, al menos en parte, de iones tales como, por ejemplo, calcio. Dichas actividades incluyen opcionalmente, por ejemplo, activación celular, expresión génica, endocitosis, exocitosis, tráfico celular y muerte celular apoptótica.

35

Como se usa en el presente documento, "células inmunes" incluyen células del sistema inmune y células que realizan una función o actividad en una respuesta inmune, tales como, pero sin limitación, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, células plasmáticas, glóbulos blancos, células presentadoras de antígenos, y células asesinas naturales.

40

Como se usa en el presente documento, "citocina" o "citocinas" se refiere a proteínas solubles pequeñas secretadas por células que en algunas realizaciones, alteran el comportamiento o las propiedades de la célula secretora u otra célula. Las citocinas se unen a receptores de citocinas y desencadenan un comportamiento o propiedad dentro de la célula, por ejemplo, proliferación celular, muerte o diferenciación. Las citocinas ejemplares incluyen, pero sin limitación, interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1.alfa., IL-1.beta., e IL-1 RA), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), oncostatina M, eritropoyetina, factor inhibidor de leucemia (LIF), interferones, B7.1 (también conocido como CD80), B7.2 (también conocido como B70, CD86), miembros de la familia TNF (TNF-alfa, TNF-beta, LT-beta, ligando CD40, ligando Fas, ligando CD27, ligando CD30, 4-1BBL, Trail) y MIF.

45

"Entrada de calcio dependiente de depósito" o "SOCE" se refiere al mecanismo mediante el cual la liberación de iones de calcio de los depósitos intracelulares se coordina con el flujo de iones a través de la membrana plasmática.

50

La homeostasis del calcio celular es un resultado de la suma de los sistemas reguladores implicados en el control de los niveles y movimientos de calcio intracelular. La homeostasis celular del calcio se logra, al menos en parte, por la unión del calcio y por el movimiento del en y fuera de la célula a través de la membrana plasmática y dentro de la célula por movimiento de calcio a través de las membranas de los orgánulos intracelulares incluyendo, por ejemplo, el retículo endoplásmico, retículo sarcoplásmico, mitocondrias y orgánulos endocíticos, incluyendo endosomas y lisosomas.

55

El movimiento de calcio a través de las membranas celulares se realiza mediante proteínas especializadas. Por ejemplo, el calcio del espacio extracelular entra a la célula a través de varios canales de calcio y un intercambiador de sodio/calcio y se extruye activamente de la célula mediante bombas de calcio y cambiadores de sodio/calcio. El calcio también se libera de los depósitos internos a través de receptores de trifosfato de inositol o rianodina y es probable que se absorba por estos orgánulos por medio de bombas de calcio.

El calcio entra a las células por cualquiera de varias clases generales de canales, incluyendo, pero sin limitación, canales de calcio dependientes de voltaje (VOC), canales de calcio dependientes de depósito (SOC) e intercambiadores de sodio/calcio que funcionan de modo inverso. Los canales VOC se activan por la despolarización de la membrana y se encuentran en células excitables como nervios y músculos, y en su mayoría no se encuentran en células no excitables. En algunas condiciones, el Ca^{2+} también entra en las células a través de los intercambiadores de Na^{+} - Ca^{2+} que operan de modo inverso.

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

La concentración de calcio citosólico está estrechamente regulada con niveles de reposo generalmente estimados en aproximadamente $0,1 \mu\text{M}$ en células de mamífero, mientras que la concentración de calcio extracelular es típicamente de aproximadamente 2mM . Esta regulación estricta facilita la transducción de señales hacia y dentro de las células a través del flujo transitorio de calcio a través de la membrana plasmática y las membranas de los orgánulos intracelulares. Hay una multiplicidad de sistemas de tampón y transporte de calcio intracelular en las células que sirven para dar forma a las señales de calcio intracelular y mantener la baja concentración de calcio citoplásmico en reposo. En las células en reposo, los principales componentes implicados en el mantenimiento de los niveles iniciales de calcio son las bombas de calcio y las fugas en el retículo endoplásmico y la membrana plasmática. La alteración de los niveles de calcio citosólico en reposo realiza la transmisión de dichas señales y da lugar a defectos en una serie de procesos celulares. Por ejemplo, la proliferación celular implica una secuencia de señalización de calcio prolongada. Otros procesos celulares incluyen, pero sin limitación, secreción, señalización y fertilización, implican la señalización de calcio.

Los receptores de superficie celular que activan la fosfolipasa C (PLC) crean señales citosólicas de Ca^{2+} a partir de fuentes intracelulares y extracelulares. Un aumento transitorio inicial de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (concentración de calcio intracelular) es resultado de la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico (RE), que se desencadena por el producto de PLC, inositol-1,4,5-trifosfato (P_3), abriendo los receptores IP_3 en el RE (Streb et al. *Nature*, 306, 67-69, 1983). A continuación, se produce una fase posterior de entrada sostenida de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática, a través de canales de calcio dependientes de depósito (SOC) (en el caso de las células inmunes, los canales SOC son canales de calcio activados por la liberación de calcio) en la membrana plasmática. La entrada de Ca^{2+} dependiente de depósito (SOCE) es el proceso en el que el vaciado de los propios depósitos de Ca^{2+} activa los canales de Ca^{2+} en la membrana plasmática para ayudar a rellenar los depósitos (Putney, *Cell Calcium*, 7, 1-12, 1986; Parekh et al, *Physiol. Rev.* 757-810; 2005). SOCE hace más que simplemente proporcionar Ca^{2+} para rellenar depósitos, pero a su vez genera señales sostenidas de Ca^{2+} que controlan dichas funciones esenciales como la expresión génica, el metabolismo celular y la exocitosis (Parekh y Putney, *Physiol. Rev.* 85, 757-810 (2005).

En los linfocitos y los mastocitos, la activación del antígeno o de los receptores de Fc provoca la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares, lo que a su vez conduce al influjo de Ca^{2+} a través de los canales CRAC en la membrana plasmática. El aumento posterior del Ca^{2+} intracelular activa la calcineurina, una fosfatasa que regula el factor de transcripción NFAT. En las células en reposo, NFAT se fosforila y reside en el citoplasma, pero cuando se desfosforila por la calcineurina, NFAT se transloca al núcleo y activa diferentes programas genéticos dependiendo de las condiciones de estimulación y el tipo de célula. En respuesta a infecciones y durante el rechazo de trasplantes, NFAT se asocia con el factor de transcripción AP-1 (Fos-Jun) en el núcleo de los linfocitos T "efectores", transactivando de este modo los genes de citocinas, genes que regulan la proliferación de linfocitos T y otros genes que orquestan una respuesta inmune activa (Rao et al., *Annu Rev Immunol*, 1997; 15:707-47). Por el contrario, en los linfocitos T que reconocen autoantígenos, NFAT se activa en ausencia de AP-1, y activa un programa de transcripción conocido como "anergia" que suprime las respuestas autoinmunes (Macian et al., *Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance*. *Cell*. 2002 Jun. 14; 109(6):719-31). En una subclase de linfocitos T, conocida como linfocitos T reguladores que suprimen la autoinmunidad mediada por linfocitos T efectores autorreactivos, NFAT se asocia con el factor de transcripción FOXP3 para activar genes responsables de la función supresora (Wu et al., *Cell*, 2006 Jul. 28; 126(2):375-87; Rudensky A Y, Gavin M, Zheng Y. *Cell*. 2006 Jul. 28; 126(2):253-256).

El retículo endoplásmico (RE) lleva a cabo una diversidad de procesos. El RE desempeña un papel tanto como el depósito de Ca^{2+} sensible al agonista como sumidero, el plegamiento/procesamiento de proteínas tiene lugar dentro de su lumen. Aquí, numerosas proteínas chaperonas dependientes de Ca^{2+} aseguran que las proteínas recién sintetizadas se plieguen correctamente y se envíen al destino apropiado. El RE también está involucrado en el tráfico de vesículas, la liberación de señales de estrés, la regulación del metabolismo del colesterol, y la apoptosis. Muchos de estos procesos requieren Ca^{2+} intraluminal, y el plegamiento incorrecto de proteínas, las respuestas de estrés del RE, y la apoptosis probablemente se inducen al agotar el RE de Ca^{2+} durante períodos de tiempo prolongados. Debido a su papel como fuente de Ca^{2+} , está claro que el contenido de Ca^{2+} del RE debe descender después de la estimulación. Sin embargo, para preservar la integridad funcional del RE, es vital que el contenido de Ca^{2+} no descienda demasiado o se mantenga en un nivel bajo. La reposición del RE con Ca^{2+} es, por lo tanto, un proceso central para todas las células eucariotas. Debido a que un descenso del contenido Ca^{2+} del RE activa los canales de Ca^{2+} dependientes de depósito en la membrana plasmática, se cree que una función principal de esta ruta de entrada de Ca^{2+} es el mantenimiento de los niveles Ca^{2+} del RE que son necesarios para la apropiada síntesis y plegamiento de proteínas. Sin embargo, los canales de Ca^{2+} dependientes de depósito tienen otras funciones importantes.

La comprensión de la entrada de calcio dependiente de depósito se proporcionó por estudios electrofisiológicos que establecieron que el proceso de vaciado de los depósitos activaba una corriente de Ca^{2+} en mastocitos denominada corriente de Ca^{2+} activada por liberación de Ca^{2+} o I_{CRAC} . I_{CRAC} no está activada por voltaje, rectificando hacia dentro, y notablemente selectiva para Ca^{2+} . Se encuentra en varios tipos de células principalmente de origen hemopoyético. I_{CRAC} no es la única corriente dependiente de depósito, y ahora es evidente que la afluencia dependiente de depósito incluye una familia de canales permeables a Ca^{2+} , con diferentes propiedades en diferentes tipos de células. I_{CRAC} fue la primera corriente de Ca^{2+} dependiente de depósito en describirse y sigue siendo un modelo popular para estudiar la afluencia dependiente de depósito.

Los efectos de los compuestos o agentes sobre el calcio intracelular se pueden controlar usando diversos métodos de selección/identificación que proporcionan una evaluación o medición directa o indirecta del calcio celular (incluyendo el orgánulo o compartimento citosólico e intracelulares) y/o el movimiento de iones en, dentro o fuera de una célula, orgánulo, depósito de calcio o porciones del mismo (por ejemplo, una membrana). Se pueden usar una diversidad de métodos para evaluar los niveles de calcio y los movimientos o flujos de iones. El método particular utilizado y las condiciones empleadas dependerán de si se está controlando o evaluando un aspecto particular del calcio intracelular. Por ejemplo, en algunos aspectos, los reactivos y las condiciones se pueden usar para evaluar específicamente la entrada de calcio dependiente de depósito, los niveles de calcio citosólico en reposo, el tampón de calcio, y los niveles de calcio y la absorción o liberación de los orgánulos intracelulares y los depósitos de calcio. Como alternativa, el efecto de un compuesto o agente sobre el calcio intracelular puede controlarse o evaluarse usando, por ejemplo, una célula, un compartimento de depósito de calcio u orgánulo intracelular, una membrana (incluyendo, por ejemplo, un parche de membrana desprendido o una bicapa lipídica) o un sistema de ensayo libre de células (por ejemplo, vesícula de membrana exterior). Generalmente, se controla o se evalúa algún aspecto del calcio intracelular en presencia del agente de ensayo y se compara con un control, por ejemplo, calcio intracelular en ausencia de agente de ensayo.

Enfermedades, trastornos o afecciones

Los estudios clínicos demuestran que el canal CRAC es absolutamente necesario para la activación de los genes que subyacen a la respuesta de los linfocitos T al antígeno. La entrada sostenida de calcio es necesaria para la activación de linfocitos y la respuesta inmune adaptativa. La entrada de calcio en los linfocitos se produce principalmente a través de los canales CRAC. El aumento de calcio conduce a la activación de NFAT y a la expresión de citocinas necesarias para la respuesta inmune. La inhibición de la entrada de calcio dependiente de depósito es una forma eficiente de prevenir la activación de los linfocitos T.

La inhibición de la actividad del canal CRAC con los compuestos que modulan los niveles de calcio intracelular proporciona un medio para proporcionar terapia inmunosupresora como se demuestra por la eliminación de la entrada de calcio dependiente de depósito observada en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Los linfocitos T, los fibroblastos y, en algunos casos, los linfocitos B de pacientes con inmunodeficiencia de linfocitos T o SCID que tienen un defecto principal en la activación de los linfocitos T muestran un fuerte defecto en la entrada de calcio dependiente de depósito. Los pacientes con SCID carecen de respuesta inmune adaptativa, pero sin ninguna alteración o toxicidad en los órganos principales. El fenotipo del paciente con SCID indica que la inhibición de los canales CRAC es una estrategia eficaz para la inmunosupresión.

Enfermedades/trastornos que implican inflamación y enfermedades/trastornos relacionados con el sistema inmune

5 En algunas realizaciones, enfermedades, trastornos o afecciones que se tratan o se previenen usando compuestos descritos en el presente documento que son capaces de modular los niveles de calcio intracelular, composiciones de los mismos y métodos definidos en el presente documento para identificar compuestos capaces de modular los niveles de calcio intracelular, incluyen enfermedades, afecciones o trastornos que implican inflamación y/o que están relacionados con el sistema inmune. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar
10 obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple y trastornos del sistema inmune.

La activación de neutrófilos (PMN) por mediadores inflamatorios se logra parcialmente al aumentar la concentración de calcio citosólico. La afluencia de calcio dependiente de depósito en particular se cree que desempeña un papel
15 importante en la activación de PMN. Se ha demostrado que el trauma aumenta la afluencia de calcio dependiente de depósito de PMN y que las elevaciones prolongadas de la concentración de calcio citosólico debido a la afluencia de calcio dependiente de depósito potenciada probablemente alteran el acoplamiento estímulo-respuesta a las quimiotaxinas y contribuyen a la disfunción de PMN después de la lesión. La modulación de la concentración de calcio citosólico de PMN a través de los canales de calcio dependientes de depósito podría, por lo tanto, ser útil para
20 regular la inflamación mediada por PMN y la función cardiovascular adicional después de una lesión, choque o sepsis.

El calcio desempeña un papel crítico en la activación de linfocitos. La activación de linfocitos, por ejemplo, mediante estimulación antigénica, da como resultado aumentos rápidos en las concentraciones de calcio libre intracelular y la
25 activación de factores de transcripción, incluyendo factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), NF-kappaB, JNK1, MEF2 y CREB. NFAT es un regulador transcripcional clave de los genes IL-2 (y otras citocinas). Se requiere una elevación sostenida del nivel de calcio intracelular para mantener NFAT en un estado transcripcionalmente activo, y depende de la entrada de calcio dependiente de depósito. La reducción o el bloqueo de la entrada de calcio dependiente de depósito en los linfocitos bloquea la activación de los linfocitos dependientes del calcio. Por lo tanto,
30 en algunas realizaciones, la modulación de una proteína STIM y/o una proteína Orai, y particularmente la entrada de calcio dependiente de depósito (por ejemplo, reducción en, eliminación de la entrada de calcio dependiente de depósito) en linfocitos es un método para tratar trastornos inmunes y inmune-relacionados, incluyendo, por ejemplo, enfermedades/trastornos inmunes crónicos, enfermedades/trastornos inmunes agudos, enfermedades/trastornos autoinmunes y de inmunodeficiencia, enfermedades/trastornos que implican inflamación, rechazos de injertos de trasplantes de órganos y enfermedad de injerto contra huésped y respuestas inmunes alteradas (por ejemplo,
35 respuestas, hiperactivas). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tratamiento de una enfermedad/trastorno autoinmune implica reducir, bloquear o eliminar la entrada de calcio dependiente de depósito en linfocitos.

Los ejemplos de trastornos inmunes incluyen, por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad
40 inflamatoria del intestino, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, rechazo de injertos de trasplante alógeno o xenógeno (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos), enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, Hashimoto y autoinmune tiroiditis), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis
45 múltiple, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento que son capaces de modular niveles de calcio intracelulares, composiciones de los mismos, y métodos proporcionados en el presente documento para
50 identificar compuestos capaces de modular niveles de calcio intracelular, se usan en relación con el tratamiento de neoplasias, incluyendo, pero sin limitación, neoplasias de origen linforreticular, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer de recto. Se cree que la entrada de calcio dependiente de depósito desempeña un papel importante en la proliferación celular en las células cancerosas.

55 La inhibición de SOCE es suficiente para prevenir la proliferación de células tumorales. El derivado de pirazol BTP-2, un bloqueador directo de I_{CRAC}, inhibe SOCE y la proliferación en células Jurkat y en células de cáncer de colon. Además, la SOCE sostenida requiere la captación mitocondrial de Ca²⁺ y la prevención de la captación mitocondrial de Ca²⁺ conduce a la inhibición de SOCE. La estimulación de células Jurkat induce SOCE sostenido y la activación

de la fosfatasa calcineurina dependiente de Ca^{2+} que desfosforila NFAT, promoviendo la expresión de interleucina-2 y la proliferación. En otras realizaciones, los compuestos capaces de modular los niveles de calcio intracelular inhiben SOCE y se usan en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades o afecciones proliferativas.

- 5 En algunas realizaciones, enfermedades, trastornos o afecciones que se tratan o se previenen usando compuestos descritos en el presente documento que son capaces de modular los niveles de calcio intracelular, composiciones de los mismos, y métodos proporcionados en el presente documento para identificar compuestos capaces de modular los niveles de calcio intracelular, incluyen, por ejemplo, enfermedades y trastornos hepáticos o del hígado. Estas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen, pero sin limitación, lesión hepática, por ejemplo, debido a un
- 10 trasplante, hepatitis y cirrosis.

La entrada de calcio dependiente de depósito se ha implicado en la enfermedad hepática crónica, así como en la lesión por trasplante después de la conservación en frío-desoxigenación caliente.

- 15 En algunas realizaciones, las enfermedades, afecciones o trastornos que se tratan o se previenen usando los compuestos descritos en el presente documento que son capaces de modular los niveles de calcio intracelular, las composiciones de los mismos, y los métodos proporcionados en el presente documento para identificar compuestos capaces de modular los niveles de calcio intracelular, incluyen enfermedades y trastornos del riñón o renales. La hiperplasia de células mesangiales suele ser una característica clave de dichas enfermedades y trastornos. En otras
- 20 realizaciones, dichas enfermedades y trastornos son causados por mecanismos inmunológicos u otros mecanismos de lesión, incluyendo IgAN, glomerulonefritis membranoproliferativa o nefritis lúpica. Los desequilibrios en el control de la replicación de células mesangiales también parecen desempeñar un papel clave en la patogénesis de la insuficiencia renal progresiva. El recambio de células mesangiales en el riñón adulto normal es muy bajo con una tasa de renovación de menos del 1 %. Una característica destacada de las enfermedades glomerulares/renales es la
- 25 hiperplasia mesangial debido a la tasa de proliferación elevada o la pérdida celular reducida de las células mesangiales. Cuando la proliferación de células mesangiales se induce sin pérdida celular, por ejemplo, debido a la estimulación mitogénica, se produce glomerulonefritis mesangioproliferativa. Los datos han indicado que se piensa que los reguladores del crecimiento celular mesangial, en particular los factores de crecimiento, actúan regulando los canales de calcio dependientes de depósito. En aún otras realizaciones, los moduladores del flujo de calcio
- 30 dependiente de depósito ayudan en el tratamiento de enfermedades glomerulares inhibiendo la proliferación de células mesangiales.

- En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento modulan el calcio intracelular, tal como, pero sin limitación, modulación (por ejemplo, reducción o inhibición) de la actividad del canal SOC, tal como inhibición de la
- 35 actividad del canal CRAC (por ejemplo, inhibición de I_{CRAC} , inhibición de SOCE), en una célula del sistema inmunitario (por ejemplo, un linfocito, glóbulo blanco, linfocito T, linfocito B), un fibroblasto (o una célula derivada de un fibroblasto), o una célula epidérmica, dérmica o cutánea (por ejemplo, un queratinocito). En algunas realizaciones, la etapa de modular una o más proteínas implicadas en la modulación del calcio intracelular (por ejemplo, una proteína STIM y/o proteína Orai) implica, por ejemplo, reducir el nivel, expresión de, una actividad de,
- 40 función de y/o interacciones moleculares de una proteína. Por ejemplo, si una célula presenta un aumento en los niveles de calcio o falta de regulación de un aspecto de la modulación de calcio intracelular, por ejemplo, la entrada de calcio dependiente de depósito, entonces en otras realizaciones, la modulación implica reducir el nivel de, la expresión de, una actividad o función de, o una interacción molecular de una proteína, por ejemplo, una proteína STIM y/o proteína Orai.

- 45 La siguiente metodología general descrita en el presente documento proporciona la manera y el proceso de fabricar y usar el compuesto de la presente invención y son ilustrativos en lugar de limitantes. También se pueden prever modificaciones adicionales de la metodología proporcionada y adicionalmente nuevos métodos para lograr y servir al propósito de la invención.

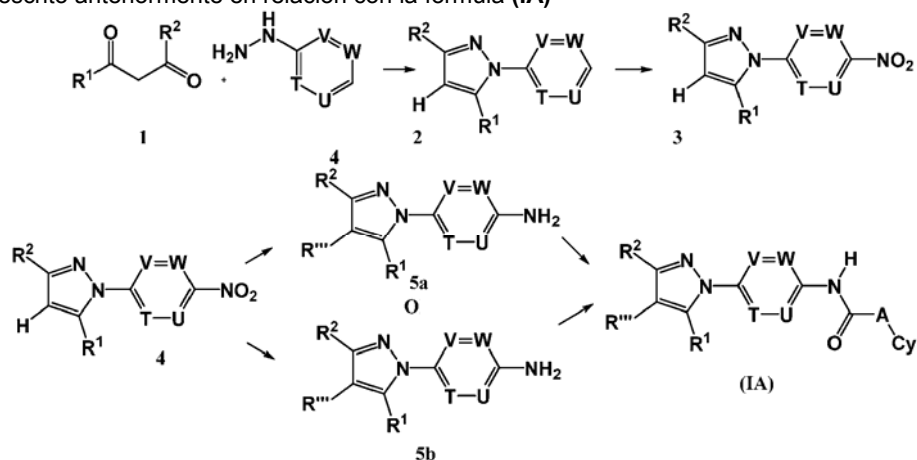
50

Método general de preparación del compuesto de Fórmula (I)

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los siguientes procesos. A menos que se indique otra cosa, todas las variables, cuando se usan en las fórmulas a continuación, presentan los grupos descritos
- 55 anteriormente en relación con la fórmula (IA). Estos métodos se pueden aplicar de manera similar a otros compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, I, y/o IA-III).

El **Esquema 1** proporciona un proceso general para la síntesis de un compuesto de fórmula (IA) en la que L_1 y L_2 juntos son $-\text{NH}-\text{CO}-$, R^m es hidrógeno o halógeno, y todas las demás variables R, R^1 , R^2 , T, U, V, W, A y Cy son

como se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (IA)

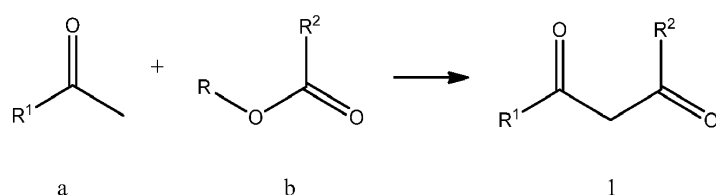


Un compuesto de fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 2 (por ejemplo, fenil hidrazina) 5 para formar un compuesto de fórmula 3. Después, el compuesto de fórmula 3 puede nitrarse, por ejemplo, usando una mezcla de H₂SO₄ concentrado y HNO₃ concentrado para formar un compuesto de fórmula 4. La reducción del compuesto de fórmula 4, tal como con FeCl₃ e hidrazina en presencia de carbón activo, produce el compuesto amina correspondiente de fórmula 5a en la que R''' es hidrógeno. Como alternativa, la halogenación seguida de la reducción del compuesto de fórmula 4, produce el correspondiente compuesto de amina de fórmula 5b en la que R''' 10 es halógeno. El compuesto de fórmula 5a o 5b se puede acoplar con diversos intermedios diferentes en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula (IA). El compuesto de fórmula 5a o 5b puede acoplarse con i. Cy-A-COOH usando uno o más reactivos de acoplamiento de amida tales como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio (reactivo BOP) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC); ii. con cloruros de ácido de fórmula Cy-A-COCl; o iii. isocianatos de 15 fórmula Cy-NCO donde A es NH.

El Esquema 2 proporciona un proceso general para la síntesis de un compuesto de fórmula (IA) en la que L₁ y L₂ juntos es -NH-CO-, R''' es hidrógeno o halógeno y todas las demás variables R, R¹, R², T, U, V, W, A y Cy son las que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (IA).

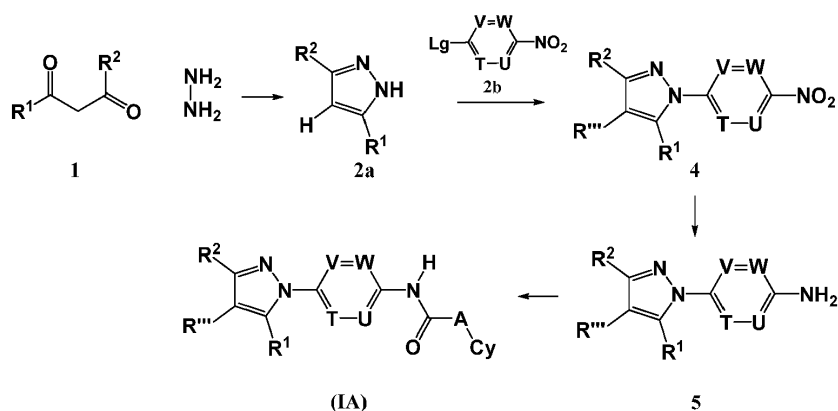
20

Etapa-1



Etapa-2

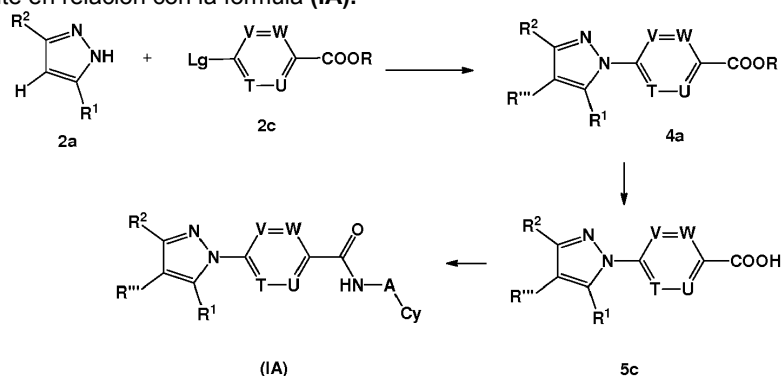
25



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

Etapa-2: El compuesto de fórmula **1** puede convertirse en un compuesto pirazol de fórmula **2a** haciéndolo reaccionar con hidrazina. El compuesto de fórmula **2a** puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula **2b** en la que L_g es un grupo saliente (tal como un halógeno) en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, Cs_2CO_3 , para dar un compuesto de fórmula **4**, que puede someterse a una secuencia similar de transformaciones como se ha descrito anteriormente en el esquema 1 para proporcionar un compuesto de fórmula **IA**.

El **Esquema 2A** proporciona un proceso general para la síntesis de un compuesto de fórmula **(IA)** en la que L_1 y L_2 juntos es $-CO-NH-$, R''' es hidrógeno o halógeno, y todas las demás variables R , R^1 , R^2 , T , U , V , W , A y Cy son las descritas anteriormente en relación con la fórmula **(IA)**.



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

Se pueden usar metodologías similares con ciertas modificaciones conocidas por los expertos en la técnica para sintetizar compuestos de fórmula **I** y/o **IA-III** en los que se debe entender que las variables presentan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula **I**, y/o **IA-III** usando intermedios y reactivos adecuados.

Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de toda esta descripción: EDC.HCl [clorhidrato de N -(3-dimetilaminopropil)- N' -etilcarbodiimida], HOBT [Hidroxibenzotriazol], TEA (trietilamina), DMF (dimetil formamida), AcOEt (acetato de etilo), DCM (diclorometano), DMSO (dimetil sulfóxido), THF (tetrahidrofurano). Salvo que se indique otra cosa, el tratamiento implica la distribución de la mezcla de reacción entre las fases acuosa y orgánica

indicadas entre paréntesis, la separación y el secado sobre Na₂SO₄ de la capa orgánica, y la evaporación del disolvente para proporcionar un residuo. Salvo que se indique otra cosa, la purificación implica cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo (ebullición a 60-80 °C) y acetato de etilo o diclorometano y metanol de la polaridad adecuada como las fases móviles. TA (o ta) implica 5 temperatura ambiente (~25-28 °C).

10 **Intermedio 1: 1,3-diciclopropilpropano-1,3-diona:** Se añadió etóxido sódico (8 g, 117,64 mmol) a una solución de ciclopropil metil cetona (5 g, 59,4 mmol) y ciclopropanocarboxilato de metilo (12 ml, 118,9 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante una noche y después se enfrió a 0 °C. Después de interrumpir la reacción con HCl 6 N, el tratamiento (H₂O/AcOEt) dio el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo que se usó sin ninguna purificación. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 16,05 (s a, 0,6H), 5,72 (s, 0,6H) 3,78 (s, 0,8H), 2,08-2,0 (m, 0,8H), 1,62-1,53 (m, 1,2H), 1,12-1,05 (m, 4H), 0,97-0,83 (m, 4H). MS (m/z): 153,2 [M+H]⁺.

15 **Intermedio 2: 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona:** Se siguió un procedimiento similar al descrito para el intermedio 1. A partir de ciclopropil metil cetona (10 g, 119 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (29 ml, 237 mmol), DMSO (60 ml) y etóxido sódico (16,1 g, 237 mmol), el compuesto del título (15 g) se obtuvo en forma de un líquido de color pardo y se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 5,65 (s, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H).

20 **Intermedio 3: 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butano-1,3-diona:** Se siguió un procedimiento similar al descrito para el intermedio 1. A partir de 1-(furan-2-il)etanona (5 g, 45,4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (12,9 g, 90,8 mmol), DMSO (30 ml) y etóxido sódico (6,2 g, 90,8 mmol), el compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo cuantitativamente y se usó sin purificación. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,10 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, *J* 1, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,70 (s, 1H).

25 **Intermedio 4: 3,5-diciclopropil-1H-pirazol:** El intermedio 1 (5,3 g, 35 mmol) e hidrazina hidrato (1,8 ml, 38,3 mmol) en etanol (20 ml) se calentaron a reflujo durante una noche. El tratamiento (H₂O/AcOEt) después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. P.F.: 161-164 °C. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 15,2 (s a, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H), 0,98-0,94 (m, 4H). MS (m/z): 149,04 [M+H]⁺.

30 **Intermedio 5: 5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol:** El intermedio 2 (0,120 g, 0,66 mmol) e hidrazina hidrato (0,04 ml, 0,72 mmol) se disolvieron en etanol (6 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. El tratamiento (H₂O/AcOEt) después del enfriamiento a TA dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,114 g).

35 **Intermedio 6: 5-(furan-2-il)-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol:** Se siguió un procedimiento similar al descrito para el intermedio 4. A partir del intermedio 3 (4 g, 19,4 mmol) y fenil hidrazina (2,31 g, 21,3 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,52-7,48 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 5,96 (d, *J* 7,4, 1H).

40 **Intermedio 7: Acido 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico:** El intermedio 6 (2,84 g, 10,2 mmol) se disolvió en acetona (120 ml) y se le añadió una solución de KMnO₄ (11,2 g, 71,45 mmol en 135 ml de agua). Esta mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. Después, se añadió alcohol isopropílico a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a alto vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N y se lavó con éter de petróleo. La capa acuosa se acidificó con una solución 2 N de HCl para obtener el sólido. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,57-7,42 (m, 5H), 7,30 (s, 1H).

45 **Intermedio 8: 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo:** El intermedio 7 (1,55 g, 6,0 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (1,3 ml, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El tratamiento (AcOEt:H₂O) seguido de evaporación a alto vacío obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,51-7,47 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

50 **Intermedio 9: 3,5-diciclopropil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol:** Una solución del intermedio 4 (2,0 g, 13,5 mmol) y Cs₂CO₃ (5,51 g, 40,5 mmol) en DMSO (15 ml) se calentó a 160 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 4-cloro-1-nitro benceno (6,38 g, 40,5 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (0,8 g). ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,32 (d, *J* 9,0, 2H), 7,92 (d, *J* 9,0, 2H), 5,76 (s, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 4H).

55 **Intermedio 10: 3,5-diciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol:** Una solución del intermedio 4 (2,0 g, 13,5 mmol) y K₂CO₃ (5,5 g, 40,6 mmol) en DMSO (20 ml) se calentaron a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió 3,4-difluoro-1-nitrobenceno (2,15 g, 13,5 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación proporcionaron el

compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,16 g). ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,19-8,12 (m, 2H), 7,78 (t, J 7,9, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,08-0,92 (m, 4H), 0,82-0,74 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 2H).

Intermedio 11: 2-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina: Una solución del intermedio **4** (8,0 g, 54,05 mmol) y K_2CO_3 (27,96 g, 202,6 mmol) en DMSO (60 ml) se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 2-cloro-5-nitro piridina (12,8 g, 80,75 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El tratamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (3,03 g). ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 9,24 (d, J 2,6, 1H), 8,51 (dd, J 2,6, 9,9, 1H), 8,10 (d, J 9,2, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,06-0,93 (m, 4H), 0,82-0,64 (m, 4H).

Intermedio 12: 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo: Una solución del intermedio **4** (2,0 g, 13,5 mmol) y K_2CO_3 (5,6 g, 40,5 mmol) en DMSO (15 ml) se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 6-cloronicotinato de etilo (3,8 g, 20,3 mmol) y se agitó a 160 °C durante 4 h. El tratamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (0,26 g). ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,95-8,90 (m, 1H), 8,38 (dd, J 2,2, 8,7, 1H), 7,91 (d, J 8,7, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,35 (c, J 4,12, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,33 (t, J 7,1, 3H), 0,99-0,85 (m, 4H), 0,62-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 298,3 [$M+H$] $^+$.

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

Intermedio 14: 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Una solución del intermedio **5** (6,3 g, 35 mmol) y K_2CO_3 (14,6 g, 105 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A esta mezcla se le añadió 1,2-difluoro nitrobenzoceno (5,68 g, 35 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El tratamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (7,52 g). ^1H RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,49 (dd, J 2,4, 9,9, 1H), 8,47-8,27 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,84-0,74 (m, 2H).

Intermedio 15: 5-ciclopropil-1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermedio **5** (1 g, 5,7 mmol) y 3,4,5-trifluoronitrobenzoceno (1 g, 5,7 mmol) se disolvieron en THF y se añadió hidruro sódico (274 mg, 11,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y la mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con agua. El tratamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) dio el producto deseado en forma de un líquido gomoso de color amarillo. ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,05-8,01 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,80-0,71 (m, 2H).

Intermedio 16: 2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitropiridina: Una solución del intermedio **5** (1,0 g, 5,67 mmol) y K_2CO_3 (2,35 g, 17,03 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A la mezcla se le añadió 2-cloro-5-nitro piridina (1,35 g, 8,5 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El tratamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (0,30 g). ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 9,33 (d, J 2,5, 1H), 8,62 (dd, J 2,8, 9,0, 1H), 8,19 (d, J 9,0, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

Intermedio 17: 2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitropirimidina: El intermedio **5** (500 mg, 2,84 mmol) y 2-cloro-4-nitropirimidina (452 mg, 2,84 mmol) se disolvieron en THF y se enfriaron a 0 °C. A esta mezcla se le añadió lentamente hidruro sódico (136 mg, 5,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de una hora, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con agua. El tratamiento ($\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) y la purificación dieron el producto deseado (455 mg) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 9,58 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H).

Intermedio 18: 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo: El intermedio **8** (2 g, 7,4 mmol) se disolvió en ácido acético (15 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una mezcla de nitración (6 ml de HNO_3 y 6 ml de H_2SO_4). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El tratamiento ($\text{AcOEt} : \text{H}_2\text{O}$) y la purificación sobre gel de sílice (gel de sílice de 60-120 de malla) usando EA y éter de pet. (3: 97) como eluyente proporcionaron el compuesto del título (850 mg) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,37 (d, J 9, 2H), 7,68 (d, J 9, 2H), 7,31 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Intermedio 19: [1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metanol: El intermedio **18** (0,662 g, 2,1 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (5 ml) y se añadió borohidruro sódico (79 mg, 2,1 mmol). El color de la mezcla de reacción cambió a color rosa y después se le añadieron dos gotas de agua. La mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 1 h y en esta fase el color cambió de color rosa a color amarillo pálido. La mezcla de reacción se dejó agitar adicionalmente durante una noche. El tratamiento

(AcOEt/H₂O) y la evaporación de la capa orgánica al vacío proporcionaron el compuesto del título (558 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,42 (d, *J* 8,9, 2H), 8,01 (d, *J* 8,9, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,77 (t, *J* 5,4, 1H), 4,63 (d, *J* 5,4, 2H).

Intermedio 20: 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbaldehído: Se disolvió cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,8 mmol) en DCM, se enfrió a -78 °C, se añadió DMSO (0,5 ml 7,6 mmol) y se agitó durante 30 min. A este intermedio **19** (550 mg, 1,9 mmol) se le añadió, se agitó a -78 °C durante 20 min y se añadió trietilamina (1,06 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y después se calentó lentamente a ta. El tratamiento (H₂O/AcOEt) proporcionó el compuesto del título (375 mg). 9,85 (s, 1H), 8,41 (d, *J* 8,6, 2H), 7,99 (d, *J* 8,5, 2H), 7,84 (s, 1H).

Intermedio 21: 5-(fluorometil)-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermedio **19** (0,5 g, 1,75 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A ésta se le añadió gota a gota trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,46 ml, 3,5 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a ta durante 30 min. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El DCM se eliminó en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando AE y éter de pet. (7: 97) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,41 g) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,42 (d, *J* 9, 2H), 7,86 (d, *J* 9, 2H), 6,94 (d, *J* 3,4, 1H), 5,42 (d, *J* 48,4, 2H).

Intermedio 22: 5-(difluorometil)-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermedio **20** (500 mg, 1,75 mmol) se disolvió en DCM, se enfrió a 0 °C y se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,46 ml, 3,5 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa de DCM separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el DCM se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. La purificación (gel de sílice de 60-120 de malla) [AE:Éter de pet. (60:40)] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,42 (d, *J* 9,1, 2H), 7,79 (d, *J* 9,1, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,73 (t, *J* 53, 1H).

Intermedio 23: 4-cloro-3,5-diciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol: El intermedio **10** (1,15 g, 3,40 mmol) se disolvió en DMF y a éste se le añadió N-clorosuccinimida (0,64 g, 4,8 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se dejó agitar a ta durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el tratamiento (EtOAc) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (0,575 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,18-8,09 (m, 2H), 7,64 (t, *J* 8,3, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 4H), 0,68-0,60 (m, 4H).

Intermedio 24: 4-cloro-5-ciclopropil-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermedio **13** (1 g, 3,36 mmol) se disolvió en DMF y a éste se le añadió N-clorosuccinimida (0,54 g, 4,0 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se dejó agitar a ta durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el tratamiento (EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,802 mg). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,39 (d, *J* 9, 2H), 7,82 (d, *J* 9, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

Intermedio 25: 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: El intermedio **14** (1,05 g, 3,40 mmol) se disolvió en DMF y a éste se le añadió N-clorosuccinimida (0,545 g, 4,08 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se dejó agitar a ta durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el tratamiento (EtOAc) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (1 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,23-8,16 (m, 2H), 7,72 (t, *J* 7,5, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 0,99-0,82 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H).

Intermedio 26: 2-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitropiridina: El intermedio **16** (1,5 g, 5,0 mmol) se disolvió en DMF y a éste se le añadió N-clorosuccinimida (0,8 g, 6 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se dejó agitar a ta durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el tratamiento (EtOAc) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (0,802 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,34 (d, *J* 2,5, 1H), 8,65 (dd, *J* 2,5, 9, 1H), 8,09 (d, *J* 9, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 2H).

Intermedio 27: 4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)anilina: Se añadieron polvo de hierro (0,88 g, 15,8 mmol) y cloruro de amonio (17 mg, 0,3 mmol) a una solución del intermedio **9** (0,85 g, 3,15 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante media hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) después de la concentración de las capas combinadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,68 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,11 (d, *J* 8,6, 2H), 6,61 (d, *J* 8,6, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 0,86-0,77 (m, 4H), 0,61-0,56 (m, 4H). MS (m/z): 240,3 [M+H]⁺.

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

Intermedio 29: 4-(4-cloro-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina: Se añadieron polvo de hierro

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

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

Intermedio 31: 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] anilina: Se empleó un procedimiento similar al empleado para el intermedio **27**. A partir del intermedio **13** (0,69 g, 2,32 mmol), EtOH-H₂O (2:1, 12 ml), Fe (0,64 g, 15,8 mmol) y NH₄Cl (0,012 mg, 0,22 mmol), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,49 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,19 (d, *J* 8,64, 2H), 6,65 (d, *J* 8,64, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,77-0,73 (m, 2H). MS (m/z): 268,1 [M+H]⁺.

Intermedio 32: 4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina: Se añadieron polvo de hierro (0,67 g, 12,05 mmol) y cloruro de amonio (25 mg, 4,8 mmol) a una solución del intermedio **24** (0,800 g, 2,41 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el intermedio **32** en forma de un sólido de color amarillo (0,720 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,19 (d, *J* 8,6, 2H), 6,63 (d, *J* 8,6, 2H), 5,51 (s, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

Intermedio 33: 4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-fluoroanilina: Se añadieron polvo de hierro (4,75 g, 85,1 mmol) y cloruro de amonio (90 mg, 1,7 mmol) a una solución del intermedio **14** (5 g, 17,00 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 45 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) después de la concentración de las capas combinadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,3 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,16 (t, *J* 8,5, 1H), 6,50-6,45 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H), 0,91-0,82 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H).

Intermedio 34: 4-(4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoroanilina: Se añadieron polvo de hierro (0,8 g, 56 mmol) y cloruro de amonio (300 mg, 5,8 mmol) a una solución del intermedio **26** (1,0 g, 2,88 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el intermedio **34** en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,87 g). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,19 (t, *J* 8,6, 1H), 6,50-6,45 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,76-0,67 (m, 2H).

Intermedio 35: 4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3,5-difluoroanilina: Se añadieron polvo de hierro (1,14 g, 20,5 mmol) y cloruro de amonio (21 mg 0,41 mmol) a una solución del intermedio **15** (1,36 g, 4,1 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el compuesto del título (680 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6,54 (s, 1H), 6,37 (d, *J* 10,6, 2H), 6,24 (s, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H). MS (m/z): 304,06 [M+H]⁺.

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

Intermedio 37: 6-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] piridin-3-amina: Se añadieron polvo de hierro (1,56 g, 28,0 mmol) y cloruro de amonio (600 mg, 11,2 mmol) a una solución del intermedio **26** (1,7 g, 5,60 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el intermedio **37** en forma de un sólido de color

amarillo (1,1 g). ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,39 (d, J 8,2, 1H), 7,20 (d, J 8, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H).

Intermedio 38: 2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] pirimidin-5-amina: Se añadieron polvo de hierro (466 mg, 1,67 mmol) y cloruro de amonio (8 mg, 0,17 mmol) a una solución del intermedio **17** (0,41 g, 1,41 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 7,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el intermedio **38** (0,35 g) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,20 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,80-0,68 (m, 2H). MS (m/z): 267,73 [$M-H$].

Intermedio 39: 4-[5-(fluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina: Se añadieron polvo de hierro (434 mg, 7,78 mmol) y cloruro de amonio (8 mg, 0,15 mmol) a una solución del intermedio **21** (450 mg, 1,56 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el compuesto del título (335 mg) en forma de un sólido de color amarillo (460 mg). ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,16 (d, J 8,6, 2H), 7,12 (d, J 2,8, 1H), 6,65 (d, J 8,6, 2H), 5,5 (s, 2H), 5,4 (d, J 48,3, 2H).

Intermedio 40: 4-[5-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina: Se añadieron polvo de hierro (0,39 g, 7,78 mmol) y cloruro de amonio (90 mg, 1,7 mmol) a una solución del intermedio **22** (0,41 g, 1,41 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 7,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el intermedio **40** (0,35 g) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, J 8,7, 2H), 7,10 (t, J 53, 1H), 6,64 (d, J 8,7, 2H), 5,60 (s, 2H).

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

Intermedio 42: 2-cloro-N-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil] acetamida: Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,05 ml, 0,62 mmol) a una solución del intermedio **31** (150 mg, 0,561 mmol) en diclorometano (DCM) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. El tratamiento (H₂O/DCM) dio el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

Intermedio 44: 5-ciclopropil-1-(4-yodofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Al intermedio **31** (2 g, 7,49 mmol) en 5 ml de agua se le añadió HCl conc. (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se nitrito sódico (1 g, 15 mmol) se le añadió lentamente y se agitó durante 15 min a 0 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de yoduro potásico (2,5 g, 15 mmol) a la misma temperatura y se agitó la mezcla de reacción a ta. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo. ^1H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,92 (d, J 8,6, 2H), 7,47 (d, J 8,6, 2H), 6,65 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 2H).

Intermedio 45: 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol: Al intermedio **33** (1,9 g, 7,20 mmol) en 5 ml de agua se le añadió HCl conc. (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se nitrito sódico (1 g, 15 mmol) se le añadió lentamente y se agitó durante 15 min a 0 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de yoduro potásico (2,5 g, 15 mmol) a la misma temperatura y se agitó la mezcla de reacción a ta. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo. ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,01 (dd, J 1,7, 9,5, 1H), 7,79 (dd, J 1,7, 8,4, 1H), 7,45 (t, J 8,1, 1H), 6,63 (s, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H).

Intermedio 46: Ácido 6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)nicotínico: A una solución del intermedio **12** (300 mg, 1 mmol) en THF:H₂O (1:1) se le añadió hidróxido potásico (83 mg, 1,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se trató (H₂O/AcOEt) para proporcionar el compuesto del título (240 mg). ^1H RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13,3 (s a, 1H), 8,90 (d, J 2,0, 1H), 8,35 (dd, J 2,2, 8,6, 1H), 7,89 (d, J 8,6, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,00-0,82 (m, 4H), 0,75-0,62 (m, 4H).

Intermedio 47: Ácido 4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoico: Se suspendieron magnesio (32 mg, 1,32 mmol) y una pizca de yodo en éter en una atmósfera inerte. A esta pequeña cantidad de yoduro de metilo se le añadió y se calentó a reflujo la mezcla de reacción para comenzar la formación de Grignard. En esta fase se añadió el intermedio **44** (500 mg, 1,32 mmol) y continuó la reacción

en condiciones de reflujo. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se le añadieron trozos de hielo seco seguido de HCl conc. El sólido que se formó se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,2 (s a, 1H), 8,11 (d, *J* 8,6, 2H), 7,82 (d, *J* 8,6, 2H), 6,7 (s, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H).

Intermedio 48: Ácido 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorobenzoico: Se suspendieron magnesio (143 mg, 6 mmol) y una pizca de yodo en éter en una atmósfera inerte. A esta pequeña cantidad de yoduro de metilo se le añadió y se calentó a reflujo la mezcla de reacción para comenzar la formación de Grignard. En esta fase se añadió el intermedio **45** (790 mg, 2 mmol) y continuó la reacción en condiciones de reflujo. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se le añadieron trozos de hielo seco seguido de HCl 2 N. El sólido que se formó se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,6 (s a, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H).

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

Una solución del intermedio **5** (0,84 g, 4,7 mmol) y K₂CO₃ (1,9 g, 14,1 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 6-cloronicotinato de etilo (3,8 g, 20,3 mmol) y se agitó a 80 °C durante 4 h. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (0,26 g). ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,11 (d, *J* 1, 1H), 8,44 (d, *J* 2,2, 8,6, 1H), 8,00 (d, *J* 8,6, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,45 (c, *J* 7,1, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 1,43 (t, *J* 7,1, 3H), 1,11-1,01 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

Intermedio 50: Ácido 6-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il) nicotínico: A una solución del intermedio **49** (600 mg, 1,8 mmol) en MeOH:H₂O (2:1) se le añadió hidróxido sódico (221 mg, 5,4 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se trató (H₂O/AcOEt) para proporcionar el compuesto puro (452 mg). ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,18 (d, *J* 2,0, 1H), 8,50 (dd, *J* 2,2, 8,6, 1H), 8,07 (d, *J* 8,6, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H).

Intermedio 51: 2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxobutanoato de etilo: Se agitaron acetoacetato de etilo (15 g, 115 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (13,7 g, 115 mmol) a ta durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se destiló en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando EtOAc y éter de pet. (10:90) como eluyente para obtener el compuesto del título (20 g).

Intermedio 52: 4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo: El intermedio **51** (9,7 g, 52,4 mmol) y acetato de formamida (5,4 g, 52,4 mmol), se disolvieron en EtOH y se añadió NaOEt (3,6 g, 52,4 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de esto, el etanol se eliminó en un evaporador rotatorio seguido de tratamiento (AcOEt/H₂O) para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de 60-120 de malla y AcOEt y éter de pet. (25:75) como eluyente para obtener el compuesto del título (2,7 g).

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

Intermedio 54: 2,4-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo: El intermedio **51** (17,6 g, 95 mmol) y clorhidrato de acetamida (17,6 g, 95 mmol), se disolvieron en EtOH y se añadió NaOEt (6,5 g, 95 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de esto, el etanol se eliminó en un evaporador rotatorio seguido de tratamiento (AcOEt/H₂O) para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de 60-120 de malla y AcOEt y éter de pet. (25:75) como eluyente para obtener el compuesto del título (7,3 g).

Intermedio 55: Ácido 2,4-dimetilpirimidin-5-carboxílico: El intermedio **54** (7,3 g, 40,5 mmol) se disolvió en una solución de hidróxido sódico (4,86 g, 121,6 mmol) en 10 ml de agua y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se acidificó con HCl conc. para obtener el sólido. El sólido que se obtuvo se filtró y se secó para obtener el compuesto del título cuantitativamente en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,5 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Intermedio 56: 4-metiliazol-5-carboxilato de etilo: Se disolvió ácido 4-metiliazol-5-carboxílico en DCM, se enfrió a 0 °C, se añadieron cloruro de oxalilo (7,6 ml, 88 mmol) y DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el DCM se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en MeOH a 0 °C y se agitó durante 30 min a ta. El MeOH se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto en bruto se

trató (AcOEt/H₂O) para obtener el compuesto del título (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 4,35 (c, J 7,2, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,37 (t, J 7,2, 3H).

Intermedio 57: (4-metiltiazol-5-il)metanol: El intermedio **56** (262 mg, 1,6 mmol) se disolvió en MeOH y se añadió borohidruro sódico (126 mg, 3,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante una noche. El MeOH se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se trató (AcOEt/H₂O) para obtener el compuesto del título (183 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Intermedio 58: 4-metiltiazol-5-carbaldehído: Se disolvió cloruro de oxalilo (0,8 ml, 9,8 mmol) en DCM, se enfrió a -78 °C, se añadió DMSO (1,39 ml 19,6 mmol) y se agitó durante 30 min. A este intermedio **57** (630 mg, 4,9 mmol) se le añadió, se agitó a -78 °C durante 20 min y se añadió trietilamina (2,7 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y después se calentó lentamente a ta. El tratamiento (H₂O/AcOEt) proporcionó el compuesto del título (408 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

Intermedio 59: 4-metiltiazol-5-amina: Se disolvió ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (1 g, 7 mmol) en acetona (50 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,84 g, 8,3 mmol) y después de 5 min se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,9 g, 8,3 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se le añadió una solución de azida sódica (0,9 g, 13,8 mmol en 5 de ml de H₂O) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora a ta, la acetona se eliminó y el residuo se extrajo con éter. El éter se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en 1,4-dioxano, se añadió H₂SO₄ conc. y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, el pH se ajustó a 9 con NaOH ac. y se extrajo con EtOAc para obtener el compuesto del título (0,24 g) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,98 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

Intermedio 60: 1-fenilciclobutanocarbonitrilo: Se disolvió hidruro sódico (1,54 g, 64,1 mmol) disuelto en DMF (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvieron fenil acetonitrilo (3 g, 25,6 mmol) y 1,3-dibromopropano (5,2 g, 25,6 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla anterior a 0 °C. Esta mezcla se calentó a ta y se continuó durante 2 h. El tratamiento (H₂O/Tolueno) proporcionó el compuesto del título (2,61 g) en forma de un producto en bruto, que se usó a continuación sin purificación adicional.

Intermedio 61: Ácido 1-fenilciclobutanocarboxílico: El intermedio **60** (2,6 g, 16,54 mmol) se disolvió en etilenglicol y se añadió hidróxido de potasio (5,6 g, 99,2 mmol). Esta mezcla se calentó a 160 °C durante 2 h. Después de dos horas, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron tolueno y agua. La capa acuosa se separó y se acidificó con HCl y el pH se ajustó a 4. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro. El acetato de etilo se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el compuesto del título (930 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 62: (Z)-1-ciclopropil-4,4-difluoro-3-hidroxibut-2-en-1-ona: Se recogieron hexametildisilazano (1 g, 6,2 mmol) y éter dietílico en un MFR y se enfriaron a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-BuLi (7,7 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió ciclopropil metil cetona (0,66 ml, 6,8 mmol) y se agitó a -78 °C durante 45 min. En esta fase, se añadió 2,2-difluoroacetato de metilo (1,62 ml, 18,58 mmol), se llevó la mezcla de reacción a ta y se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, la capa de éter se separó y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico y el éter se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El éter dietílico se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el compuesto del título (390 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 6,08 (s, 1H), 5,95 (t, J 54,2, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H).

Intermedio 63: 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol: El intermedio **62** (390 mg, 2,4 mmol) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió hidrazina hidrato (0,13 ml, 2,65 mmol) y HCl (0,18 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de 3 h, el etanol se eliminó en un evaporador rotatorio y el tratamiento (H₂O/AcOEt) proporcionó el compuesto del título (290 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 6,84 (t, J 54,8, 1H), 6,15 (s, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H).

Intermedio 64: Mezcla de 3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol y 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirazol: El intermedio **63** (100 mg, 0,63 mmol), Cs₂Co₃ (622 mg, 1,9 mmol), acetona (5 ml) se mezclaron y se calentaron a reflujo. Después de 30 min, se añadió 1,2-difluoro-4-benceno (253 mg, 1,59 mmol) y se continuó la reacción durante 1 h. El tratamiento (H₂O/AcOEt) seguido de purificación usando gel de sílice de 60-120 de malla y EtOAc y éter de pet. (3:97) como eluyente proporcionaron el compuesto del título (65 mg). ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,23-8,10 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 6,71 (t, J 54,8, 0,37H), 6,66 (t, J 54,8, 0,63H), 6,43 (s, 0,37 H), 6,25 (s, 0,63H), 2,05-1,95 (m, 0,37H), 1,70-1,61 (m, 0,63H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 0,74H), 0,77-0,71 (m, 1,26H).

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

Procedimiento general para la formación de amida:

Procedimiento-1: Una solución de una anilina apropiada (1 equiv.), el ácido requerido (1,1 equiv.), EDC.HCl (1,2 equiv.), HOBt (0,5 equiv.) y TEA (3 equiv.) en DMF se agitó a TA durante una noche. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

Procedimiento-2: El ácido (1 equiv.) se disolvió en DCM, se enfrió a 0 °C, se añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y tres gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el DCM se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el cloruro de ácido. La amina se disolvió en DCM en una atmósfera de N₂ y se añadió piridina (1,3 equiv.). A esta mezcla se le añadió cloruro de ácido en DCM y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la amina se consumió totalmente. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

Los siguientes compuestos se prepararon usando estos procedimientos:

25 Ejemplo 28

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

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

35 Ejemplo 29

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

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

45 Ejemplo 30

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (70 mg) se preparó a partir del intermedio **28** (200 mg, 0,78 mmol) y ácido 3, 5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (150 mg, 0,95 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 166-168 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,40 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,64-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 381,32 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 31

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (25 mg) se preparó a partir del intermedio **28** (200 mg,

0,78 mmol) y ácido *o*-toluico (143 mg, 0,93 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. P.F.: 105-107 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,67 (s, 1H), 7,92 (d, *J* 11,4, 1H), 7,59 (d, *J* 8, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, *J* 7,4, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,68-0,54 (m, 4H). MS (m/z): 375,86 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 32***N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-difluorobenzamida:**

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

15

Ejemplo 33***N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,6-difluorobenzamida:**

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

25

Ejemplo 34**Clorhidrato de *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]nicotinamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]nicotinamida (130 mg) se preparó a partir del intermedio **28** (200 mg, 0,78 mmol) y ácido nicotínico (153 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 201,2-203,4 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,04 (s, 1H),
35 9,26 (s, 1H), 8,87 (d, *J* 4,8, 1H), 8,58 (d, *J* 4,8, 1H), 7,97 (d, *J* 12,8, 1H), 7,81 (d, *J* 5, 1H), 7,71 (d, *J* 8,6, 1H), 7,52 (t, *J* 8,7, 1H), 5,76 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,65-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 363,14 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 35

40

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

Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]isonicotinamida (107 mg) se preparó a partir del intermedio **28** (200 mg, 0,78 mmol) y ácido isonicotínico (153 mg, 1,2 mmol) en forma de un
45 sólido de color amarillo y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 201,2-203,4 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,83 (s, 1H), 8,81 (d, *J* 5,9, 2H), 7,94 (dd, *J* 1,9, 12,6, 1H), 7,87 (d, *J* 5,9, 2H), 7,67 (dd, *J* 1,4, 8,6, 1H), 7,51 (t, *J* 8,7, 1H), 5,76 (s, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 4H), 0,62-0,50 (m, 4H). MS (m/z): 363,14
50 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 36***N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metilpirimidin-5-carboxamida:**

55

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (44 mg) se preparó a partir de ácido 4-metilpirimidin-5-carboxílico (144 mg, 0,75 mmol) y el intermedio **28** (120 mg, 0,47 mmol) en forma de un sólido de color pardo pálido. P.F.: 123-125 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,00 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 2H) 5,75 (s, 1H), 2,6 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 4H), 0,67-0,59 (m,

4H). MS (m/z): 377,86 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (43 mg) se preparó a partir de cloruro de 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonilo (80 mg, 0,49 mmol) y el intermedio **29** (120 mg, 0,41 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 153-156 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,09 (s, 1H), 7,84 (d, *J* 12, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 10 2,82 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,82-0,72 (m, 4H), 0,64-0,55 (m, 2H). MS (m/z): 415,57 [M-H]⁻.

Ejemplo 38

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

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

Ejemplo 39

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

Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (55 mg) se preparó a partir de ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (130 mg, 0,83 mmol) y el intermedio **30** (200 mg, 0,83 mmol) en forma de un sólido de color pardo y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta 30 solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F. 93-98 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,57 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* 2,4, 8,9, 1H), 7,73 (d, *J* 8,9, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 4H), 0,69-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 366,36 [M+H-HCl]⁺.

35 Ejemplo 40

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

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

45 Ejemplo 41

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

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

55 Ejemplo 42

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

Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (10 mg) se preparó a partir de o-toluidina (60 mg, 0,56

mmol) y el intermedio **30** (177 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 123-126 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,05 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,44 (d, *J* 8,2, 1H), 7,92 (d, *J* 8,6, 1H), 7,36 (d, *J* 7,6, 2H), 7,28 (d, *J* 7,5, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,00-0,87 (m, 4H), 0,74-0,62 (m, 4H). MS (m/z): 357,02 [*M*-H]⁻.

5

Ejemplo 43***N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2-fluorobenzamida:**

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

15

Ejemplo 44**Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,3-difluorobenzamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (68 mg) se preparó a partir de ácido 2,3-difluorobenzoico (126 mg, 0,5 mmol) y el intermedio **30** (120 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 172-177 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,84 (s, 1H), 8,75 (d, *J* 1, 1H), 8,26 (dd, *J* 1, 8,8, 1H), 7,75 (d, *J* 8,8, 1H), 7,64 (c, *J* 8,3, 1H), 7,53 (t, *J* 6,6, 1H), 7,35 (c, *J* 7,5, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 0,99-0,81 (m, 4H), 0,69-0,52 (m, 4H). MS (m/z): 378,88 [*M*-H-Cl]⁻.

25

Ejemplo 45**Clorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida (71 mg) se preparó a partir de ácido 2,6-difluorobenzoico (126 mg, 0,799 mmol) y el intermedio **30** (120 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido de color pardo y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (69 mg) en forma de un sólido de color pardo. P.F. 196-201 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,16 (s, 1H), 8,72 (d, *J* 2,3, 1H), 8,26 (dd, *J* 2,5, 8,9, 1H), 7,75 (d, *J* 8,8, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,27 (t, *J* 8,0, 2H), 5,82 (s, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,70-0,59 (m, 4H). MS (m/z): [*M*+H-Cl]⁺.

35

Ejemplo 46

40

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

45 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]nicotinamida (82 mg) se preparó a partir del intermedio **30** (120 mg, 0,5 mmol) y ácido nicotínico (98 mg, 0,65 mmol) en forma de un sólido de color amarillo y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color amarillo. P.F.: 164,6-169,5 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,19 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,95 (d, *J* 5,2, 1H), 8,88 (d, *J* 2,5, 1H), 8,75 (d, *J* 8, 1H), 8,36 (dd, *J* 2,5, 8,9, 1H), 7,92 (dd, *J* 5,3, 8, 1H), 7,77 (d, *J* 8,9, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 0,95-0,82 (m, 4H), 0,70-0,55 (m, 4H). MS (m/z): 346,27 [*M*-2HCl]⁻.

50

Ejemplo 47**Diclorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida:**

55

Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida (220 mg) se preparó a partir del intermedio **30** (200 mg, 0,83 mmol) y ácido isonicotínico (163 mg, 1,3 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título

(190 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 200,3-202,4 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,26 (s, 1H), 8,99 (t, *J* 5,4, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* 2,6, 6,3, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 7,78 (d, *J* 8,9, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,70-0,59 (m, 4H). MS (m/z): 346,13 [M+H-2HCl]⁺.

5 Ejemplo 48

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

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

15 Ejemplo 50

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

20 Siguiendo el procedimiento general-2, 3,5-dicloro-*N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida (24 mg) se preparó a partir de cloruro de 3,5-dicloroisonicotinoilo (313 mg, 1,5 mmol) y el intermedio **30** (200 mg, 0,75 mmol) en forma de un sólido de color blanco y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 193-195 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,34 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,69 (d, *J* 2,4, 1H), 8,24 (dd, *J* 2,6, 8,9, 1H), 7,78 (d, *J* 8,9, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 413,40 [M-H-HCl]⁺.

Ejemplo 51

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

30 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida (230 mg) se preparó a partir del intermedio **30** (200 mg, 0,83 mmol) y el intermedio **53** (350 mg, 2,49 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo. P.F.: 192-197 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,92 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, *J* 2,5, 1H), 8,27 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 7,76 (d, *J* 8,8, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 4H). MS (m/z): 360,97 [M+H-HCl]⁺.

40 Ejemplo 54

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

45 Se disolvió *N*-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-4-metiltiazol-5-carboxamida (500 mg, 1,27 mmol) en THF, se enfrió a 0 °C, se añadió hidruro sódico (61 mg, 2,54 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió yoduro de metilo (210 mg, 1,52 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (150 mg) en forma de un líquido gomoso. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,59 (s, 1H), 7,63 (d, *J* 8,6, 2H), 7,27 (d, *J* 8,6, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H). MS (m/z): 406,96 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

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

55 Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (43 mg) se preparó a partir de cloruro de 3-(metilsulfonil)benzoilo (108 mg, 0,49 mmol) y el intermedio **31** (100 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F. 178-184 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, *J* 7,5, 1H), 8,15 (d, *J* 7,5, 1H), 7,98 (d, *J* 8,6, 2H), 7,84 (t, *J* 7,8, 1H), 7,66 (d, *J* 8,6, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 1H),

1,07-0,94 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 2H). MS (m/z): 448,22 [M-H]⁻.

Ejemplo 64

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

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

Ejemplo 67

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

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

Ejemplo 69

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

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (150 mg) se preparó a partir del intermedio **31** (150 mg, 0,56 mmol) y el intermedio **55** (170 mg, 1,12 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 144,8-146,8 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, *J* 8, 2H), 7,64 (d, *J* 8, 2H), 6,63 30 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 402,06 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

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

35 El compuesto del título (14 mg) se preparó a partir de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (83 mg, 0,54 mmol) y el intermedio **31** (120 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 135-140 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,42 (s, 1H), 7,77 (d, *J* 8,8, 2H), 7,56 (d, *J* 8,8, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,12 (t, *J* 8,8, 2H), 6,59 40 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 0,96-0,91 (m, 2H), 0,86-0,77 (m, 2H). MS (m/z): 402,01 [M-H]⁻.

Ejemplo 71

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

45 Siguiendo el procedimiento general-1, N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-2-il)acetamida (107 mg) se preparó a partir de ácido 2-piridilacético (124 mg, 0,71 mmol) y el intermedio **31** (120 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 210-215 °C. ¹H RMN (δ 50 ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,80 (s, 1H), 8,79 (d, *J* 4,8, 1H), 8,31 (t, *J* 7,2, 1H), 7,86 (d, *J* 7,4, 1H), 7,84-7,79 (m, 4H), 7,59 (d, *J* 8,8, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,82 -0,75 (m, 2H). MS (m/z): 420,89 [M-H]⁻.

Ejemplo 72

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

Siguiendo el procedimiento general-1, N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-3-il)acetamida (140 mg) se preparó a partir de ácido 3-piridilacético (124 mg, 0,714 mmol) y el intermedio **31** (120 mg,

0,45 mmol) en forma de un sólido de color blanco y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (101 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 196-201 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (d, *J* 5,4, 1H), 8,48 (d, *J* 7,4, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,80 (d, *J* 8,7, 2H), 7,58 (d, *J* 8,7, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H). MS (m/z): 423,2 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 73

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

15 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(piridin-4-il)acetamida (38 mg) se preparó a partir de ácido 2-(piridin-4-il)acético (94 mg, 0,54 mmol) y el intermedio **31** (120 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color pardo. P.F. 135-139 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,93 (s, 1H), 8,85 (d, *J* 5,8, 2H), 8,01 (d, *J* 5,8, 2H), 7,81 (d, *J* 8,6, 2H), 7,58 (d, *J* 8,6, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H). MS (m/z): 387,27 [*M*+H-Cl]⁺.

20 Ejemplo 74

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

25 El intermedio **31** (600 mg, 2,24 mmol) se disolvió en THF, se añadió el intermedio **58** (338 mg, 2,7 mmol), triacetoxi borohidruro sódico (710 mg, 3,4 mmol) y AcOH (0,12 ml, 2,24 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 48 h. Después de la finalización de la reacción, el THF se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el residuo. El tratamiento (AcOEt/H₂O) y la purificación sobre gel de sílice (malla de 60-120) usando EA y éter de pet. (25:75) proporcionaron el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 59,2-61,2 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 7,28 (d, *J* 8,8, 2H), 6,71 (d, *J* 8,8, 2H), 6,66 (t, *J* 5,7, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,45 (d, *J* 5,7, 2H), 30 2,49 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 376,98 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 75

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

35 Se disolvió ácido 4-metiltiadiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,92 mmol) en acetona, mezcla de agua (15 ml y 1,5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,32 ml, 2,3 mmol) a esta mezcla y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En esta fase, se añadió azida sódica (250 mg, 3,84 mmol) y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con Et₂O y el éter se eliminó para 40 obtener el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en dioxano, se añadió el intermedio **31** (90 mg, 0,33 mmol) y se calentó a reflujo durante 30 min. El tratamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AE y éter de pet. (45:50) como eluyente proporcionó el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 124-128 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,27 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,68 (d, *J* 8,9, 2H), 7,60 (d, *J* 8,9, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,84-0,76 45 (m, 2H). MS (m/z): 394. [*M*-H]⁻. MS (m/z): 407,01 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 76

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

50 Se disolvió ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (1 g, 6,99 mmol) en acetona, mezcla de agua (50 ml y 5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se añadió lentamente cloroformiato de etilo a esta mezcla y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En esta fase, se añadió azida sódica (0,9 g, 13,8 mmol) y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con Et₂O y el éter se eliminó para obtener el producto en bruto. El 55 producto en bruto se disolvió en dioxano, se añadió el intermedio **31** y se calentó a reflujo durante 30 min. El tratamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AE y éter de pet. (45:50) como eluyente proporcionó el compuesto del título (2,1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 124-126 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,9, 2H), 7,55 (d, *J* 8,9, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z):

405,49 [M-H]⁻.

Ejemplo 77

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

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

Ejemplo 78

15

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

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

Ejemplo 82

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

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

Ejemplo 83

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

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

40

Ejemplo 84

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

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

50

Ejemplo 85

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

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

Ejemplo 86***N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-metilbenzamida:**

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

Ejemplo 87***N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,3-difluorobenzamida:**

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

Ejemplo 88***N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida:**

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

Ejemplo 89**Clorhidrato de *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}nicotinamida:**

35 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}nicotinamida (30 mg) a partir del intermedio **33** (200 mg, 0,7 mmol) y ácido nicotínico (138 mg, 1,12 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (68 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 170-172 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,98 (s, 1H), 9,18 (d, *J* 1,4, 1H), 8,84 (d, *J* 3,7, 1H), 8,42 (d, *J* 8, 1H), 8,04 (dd, *J* 2,1, 12,6, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,76-0,70 (m, 2H). MS (m/z): 390,93 [*M*-H-Cl]⁺.
 40

Ejemplo 90**45 Clorhidrato de *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}isonicotinamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{4-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}isonicotinamida (60 mg) se preparó a partir del intermedio **33** (200 mg, 0,7 mmol) y ácido isonicotínico (138 mg, 1,12 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a
 50 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (53 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 148-153 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,12 (s, 1H), 8,90 (d, *J* 1,9, 2H), 8,07-8,03 (m, 3H), 7,77 (dd, *J* 1,9, 8,8, 1H), 7,68 (t, *J* 8,6, 1H), 6,63 (s, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H). MS (m/z): 390,93 [*M*-H-Cl].

55 Ejemplo 91***N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3-fluoroisonicotinamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (25 mg) se preparó a partir del intermedio **33** (200 mg,

0,7 mmol) y ácido 3-fluoronicotínico (158 mg, 1,1 mmol) en forma de un sólido de color negro. P.F.: 161-165 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,17 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, *J* 4, 8, 1H), 7,94 (d, *J* 11,8, 1H), 7,75 (t, *J* 5,2, 1H), 7,68 (t, *J* 8,2, 1H), 7,62 (d, *J* 9,1, 1H), 6,62 (s, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 408,32 [*M*+H]⁺.

5

Ejemplo 92**3,5-dicloro-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil} isonicotinamida:**

10 Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (86 mg) se preparó a partir del intermedio **33** (150 mg, 0,55 mmol) y cloruro de 3,5-dicloroisonicotinoilo (132 mg, 0,63 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 218-223 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,48 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,89 (dd, *J* 2,2, 12,04, 1H), 7,70 (t, *J* 8,6, 1H), 7,56 (dd, *J* 1,6, 8,6, 1H), 6,63 (s, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 458,33 [*M*-H]⁻.

15

Ejemplo 93***N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida:**

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

Ejemplo 94***N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-*N*,4-dimetilpirimidin-5-carboxamida:**

Se disolvió *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida (300 mg, 0,74 mmol) en THF, se enfrió a 0 °C, se añadió hidróxido sódico (35 mg, 1,48 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió yoduro de metilo (120 mg, 0,84 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua. El tratamiento (H₂O/AcOEt) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,46 (t, *J* 8,1, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,58 (s, 35 3H), 1,60-1,51 (m, 1H), 0,98-0,88 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 2H). MS (m/z): 418,35 [*M*-H]⁻.

Ejemplo 95***N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida:**

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

45

Ejemplo 96

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

10 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-(piridin-2-il)acetamida (150 mg) se preparó a partir de ácido 2-(piridin-2-il)acético (97 mg, 0,56 mmol) y el intermedio **34** (150 mg, 0,47 mmol) en forma de un sólido de color blanco y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 169-171 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,03 (s, 1H), 8,75 (d, *J* 3,9, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 8,88 (d, *J* 12,6, 1H), 7,79 (d, *J* 7,4, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,67 (t, *J* 8,7, 1H), 7,51 (d, *J* 8,6, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,72-

55

0,60 (m, 2H). MS (m/z): 439,15 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 97

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

Se disolvió ácido 4-metilpirimidin-5-carboxílico (500 mg, 3,62 mmol) en acetona, mezcla de agua (20 ml y 2 ml) y se enfrió a -5 °C. Se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,47 ml, 4,34 mmol) a esta mezcla y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En esta fase, se añadió azida sódica (470 mg, 7,24 mmol) y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con Et₂O y el éter se eliminó para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en dioxano, se añadió el intermedio **33** (764 mg, 2,68 mmol) y se calentó a reflujo durante 30 min. El tratamiento (AcOEt:H₂O) seguido de purificación sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AE y éter de pet. (10:90) como eluyente proporcionó el compuesto del título (403 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 197,8-202,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* 2,2, 12,8, 1H), 7,56 (t, *J* 8,7, 1H), 7,33 (dd, *J* 1,8, 8,7, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,64-1,57 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,78-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 419,26 [M-H]⁻.

Ejemplo 98

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

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

Ejemplo 99

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

30 Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (100 mg) se preparó a partir del intermedio **48** (200 mg, 0,67 mmol) y 2,3-difluoroanilina (216 mg, 0,65 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 175-180 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,6 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 9,3, 1H), 8,01 (d, *J* 8,5, 1H), 7,88 (t, *J* 7,8, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 35 2H). MS (m/z): 424,23 [M-H]⁻.

Ejemplo 100

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

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

Ejemplo 101

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

50 Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (18 mg) se preparó a partir de ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (102 mg, 0,71 mmol) y el intermedio **36** (120 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 170-172 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,15 (s, 1H), 8,86 (d, *J* 2,2, 1H), 8,36 (dd, *J* 2,4, 8,8, 1H), 7,85 (d, *J* 8,8, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). 55 MS (m/z): 392,79 [M-H-HCl]⁻.

Ejemplo 102

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

Seguendo el procedimiento general-2, *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metiltiazol-5-carboxamida (45 mg) se preparó a partir de cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (132 mg, 0,82 mmol) y el intermedio 36 (200 mg, 0,75 mmol) en forma de un sólido de color blanco y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0°C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (69 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 180-183 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,68 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,85 (d, *J* 2,4, 1H), 8,35 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 7,79 (d, *J* 8,8, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 394,23 [*M*+H]⁺.

10 Ejemplo 103

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

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

20 Ejemplo 104

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

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

30 Ejemplo 105

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

Seguendo el procedimiento general-2, 2-cloro-*N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}benzamida (65 mg) se preparó a partir de cloruro de 2-clorobenzoilo (107 mg, 0,61 mmol) y el intermedio 36 (150 mg, 0,56 mmol) y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F. 145-148 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 8,86 (d, *J* 2, 1H), 8,41 (dd, *J* 2, 8,7, 1H), 7,81 (d, *J* 8,8, 1H), 7,66 (d, *J* 7, 1H), 7,60 (d, *J* 7,8, 1H), 7,54 (t, *J* 7,3, 1H), 7,48 (t, *J* 7,3, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 2H), 0,82-0,70 (m, 2H). MS (m/z): 405,13 [*M*-H-Cl]⁻.

Ejemplo 106

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

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

Ejemplo 107

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

Seguendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (22 mg) se preparó a partir de ácido 2,3-difluorobenzoico (113 mg, 0,70 mmol) y el intermedio 36 (120 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 151-156 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, *J* 8,7, 1H), 7,82 (d, *J*

8,7, 1H), 7,65 (c, *J* 8,6, 1H), 7,55 (t, *J* 6,4, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 406,94 [M-H]⁻.

Ejemplo 108

5

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

10 Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto de título se preparó a partir de ácido 2,6-difluorobenzoico (113 mg, 0,5 mmol) y el intermedio **36** (120 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 157-162 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (d, *J* 8,8, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,29 (t, *J* 8, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H). MS (m/z): 406,87 [M-H]⁻.

Ejemplo 109

15

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

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

Ejemplo 110

25

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

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

Ejemplo 111

35

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

40 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}nicotinamida (200 mg) se preparó a partir de ácido nicotínico (132 mg, 1,2 mmol) y el intermedio **36** (290 mg, 0,67 mmol) en forma de un sólido de color blanco y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (192 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 211-213 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,11 (s, 1H), 9,27 (d, *J* 2, 1H), 8,98 (d, *J* 2, 1H), 8,89-8,86 (m, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 371,90 [M-H]⁻.

45

Ejemplo 112

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

50 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilnicotinamida (35 mg) se preparó a partir de ácido 2-metilnicotínico (110 mg, 0,80 mmol) y el intermedio **36** (150 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 241-245 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,15 (s, 1H), 8,89 (d, *J* 2,5, 1H), 8,74 (d, *J* 4,1 1H), 8,42 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 8,32 (d, *J* 7,7, 1H), 7,83 (d, *J* 8,8, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H). MS (m/z): 385,64 [M-H-HCl]⁻.

55

Ejemplo 113

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

5 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}isonicotinamida (160 mg) se preparó a partir de ácido isonicotínico (132 mg, 1,2 mmol) y el intermedio **36** (290 mg, 0,67 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (137 mg) en forma de un sólido de color amarillo. P.F.: 186-188 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,23 (s, 1H), 8,99 (d, *J* 2,5, 1H), 8,94 (d, *J* 6,2, 2H), 8,47 (dd, *J* 2,5, 8,8, 1H), 8,14 (d, *J* 6,2, 2H), 7,85 (d, 10 *J* 8,8, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H). MS (m/z): 371,65 [*M*-H].

Ejemplo 114***N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3-fluoroisonicotinamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general-1, el compuesto del título (90 mg) se preparó a partir de ácido 3-fluoroisonicotínico (113 mg, 0,80 mmol) y el intermedio **36** (150 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido de color pardo. P.F.: 162-164 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,16 (s, 1H), 8,86 (d, *J* 2,5, 1H), 8,80 (d, *J* 1, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,39 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 7,84 (d, *J* 8,8, 1H), 7,76 (t, *J* 5,4, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,592,50 (m, 1H), 1,05-20 0,97 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 389,60 [*M*-H].

Ejemplo 115**3,5-dicloro-*N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-3-pirazol-1-il]piridin-3-il}isonicotinamida:**

25 Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (45 mg) se preparó a partir del intermedio **36** (200 mg, 0,75 mmol) y ácido 3,5-dicloroisonicotínico (390 mg, 1,56 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 223-225 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,49 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,80 (d, *J* 2,6, 1H), 8,37 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 7,86 (d, *J* 8,8, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 441,94 30 [*M*-H].

Ejemplo 116***N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metilpirimidin-5-carboxamida:**

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

Ejemplo 117**Clorhidrato de *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida:**

45 Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida (200 mg) se preparó a partir de ácido 2-(piridin-2-il)acético (207 mg, 1,2 mmol) y el intermedio **36** (200 mg, 0,75 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó 50 para dar el compuesto del título (210 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 179-181 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,38 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* 0,8, 5,7, 1H), 8,82 (d, *J* 2,5, 1H), 8,54 (t, *J* 6,7, 1H), 8,30 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 8,06 (d, *J* 8, 1H), 7,96 (t, *J* 6,7, 1H), 7,77 (d, *J* 8,8, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 385,60 [*M*-H-Cl].

55 Ejemplo 118**Clorhidrato de *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-4-il)acetamida:**

Siguiendo el procedimiento general-1, *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-4-

il)acetamida (280 mg) se preparó a partir de ácido 4-(piridin-4-il)acético (310 mg, 1,78 mmol) y el intermedio **36** (300 mg, 1,12 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino y se disolvió en THF. Se añadió HCl saturado en éter dietílico a esta solución a 0 °C y se agitó durante 15 min. El sólido que se eliminó por separación se filtró y se secó para dar el compuesto del título (68 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 185,2-188 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,26 (s, 1H), 8,87 (d, *J* 6,6, 2H), 8,81 (d, *J* 2,5, 1H), 8,30 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 8,06 (d, *J* 6,6, 2H), 7,76 (d, *J* 8,8, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,52-2,42 (s, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 385,53 [*M*-H-Cl]⁻.

Ejemplo 119

10

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

15

Etapa-1: El intermedio 34 (1,83 g, 5,72 mmol) y acetoacetato de *t*-butilo (1,9 ml, 11,4 mmol) se disolvieron en xileno (5 ml) y se calentaron a 145 °C *f*r 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta para obtener un sólido. El sólido que se formó se filtró, se lavó con éter de pet. y se secó para obtener *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-oxobutanamida (1,6 g).

20

Etapa-2: Se mezclaron *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-3-oxobutanamida (1,6 g, 3,98 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (2,6 g, 21,9 mmol) y se agitaron a ta durante una noche. El tratamiento (AcOEt/H₂O) seguido de purificación sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AcOEt y éter de pet. (1:1) como eluyente proporcionó *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (1,3 g).

25

Etapa-3: Se disolvieron *N*-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (1,3 g, 2,8 mmol) y acetato de formamida (354 mg, 3,4 mmol) en etanol y se añadió NaOEt (202 mg, 3,4 mmol). La mezcla anterior se calentó a reflujo durante 3 h. El etanol se eliminó en un evaporador rotatorio y se trató (H₂O/AcOEt) para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AcOEt y éter de pet. (35:65) como eluyente para obtener el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 183-185 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,11 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* 1,8, 12,4, 1H), 7,71 (t, *J* 8,7, 1H), 7,62 (d, *J* 8,7, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 2H), 0,74-0,67 (m, 2H). MS (m/z): 405,89 [*M*+H-Cl]⁺.

30

Ejemplo 120

35

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

40

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

45

Ejemplo 121

50

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

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

55

Ejemplo 122

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

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

Ejemplo 123

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

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

Ejemplo 124

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

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

Ejemplo 126

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

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

Ejemplo 127

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

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

Ejemplo 128

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

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

Ejemplo 129

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

55 Seguendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (86 mg) se preparó a partir del intermedio **38** (100 mg, 0,37 mmol) y cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (72 mg, 0,45 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 148-152 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,66 (s,

3H), 2,55-2,46 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H). MS (m/z): 395,04 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

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

Etapa-1: El intermedio **35** (1 g, 3,3 mmol) y acetoacetato de *t*-butilo (782 mg, 4,94 mmol) se disolvieron en xileno (3 ml) y se calentaron a 145 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta para obtener un sólido. El sólido que se formó se filtró, se lavó con éter de pet. y se secó para obtener *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-3-oxobutanamida (1,0 g).

Etapa-2: Se mezcló *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-3-oxobutanamida (1 g, 2,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (1,7 g, 14,2 mmol) y se agitaron a ta durante una noche. El tratamiento (AcOEt/H₂O) seguido de purificación sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AcOEt y éter de pet. (1:1) como eluyente proporcionó *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (0,7 g).

Etapa-3: Se disolvieron *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (700 mg, 1,6 mmol) y acetato de formamida (282 mg, 2,7 mmol) en etanol y se añadió NaOEt (120 mg, 3,4 mmol). La mezcla anterior se calentó a reflujo durante 3 h. El etanol se eliminó en un evaporador rotatorio y se trató (H₂O/ AcOEt) para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AcOEt y éter de pet. (35:65) como eluyente para obtener el compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.F.: 147-150 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,73 (d, *J* 9,9, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H). MS (m/z): 424,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

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

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

Ejemplo 132

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

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

Ejemplo 133

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

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

Etapa-2: Se mezclaron *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-3-oxobutanamida (445 mg, 1,3 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (859 mg, 7,2 mmol) y se agitaron a ta durante una noche. El tratamiento (AcOEt/H₂O) seguido de purificación sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AcOEt y éter de pet. (1:1) como eluyente proporcionó *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2-[(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (0,3 g).

Etapa-3: Se disolvieron *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2-

5 [(dimetilamino)metilen]-3-oxobutanamida (0,3 g, 0,78 mmol) y acetato de formamidina (98 mg, 0,94 mmol) en etanol y se añadió NaOEt (60 mg, 0,94 mmol). La mezcla anterior se calentó a reflujo durante 3 h. El etanol se eliminó en un evaporador rotatorio y se trató (H₂O/AcOEt) para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando AcOEt y éter de pet. (1:1) como eluyente para obtener el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color pardo. P.F.: 201-203 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,29 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 2H). MS (m/z): 389,93 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 134

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

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

20 Ejemplo 135

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

25 Siguiendo el procedimiento general-2, el compuesto del título (60 mg) se preparó a partir del intermedio **65** (90 mg, 0,36 mmol) y ácido 2,6-difluorobenzoico (120 mg, 0,76 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 168-171 °C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,28 (s, 0,64H), 11,26 (s, 0,36H), 7,92 (d, J 12,4, 0,64H), 7,85 (d, J 12,4, 0,36H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,29 (t, J 8,2, 1,28H), 7,19 (t, J 8,2, 0,72H), 7,00 (t, J 53,3, 0,36H), 6,97 (t, J 53,3, 0,64H), 6,57 (s, 0,36H), 6,38 (s, 0,64H), 2,0-1,94 (m, 0,36H), 1,64-1,56 (m, 0,64H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H). MS
30 (m/z): 408,20 [M+H]⁺.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

35 Las propiedades de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos/farmacológicos. El ensayo biológico/farmacológico que se puede realizar con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ilustran a continuación. De forma similar, los compuestos de la presente invención también pueden ensayarse usando otros ensayos, tales como estimación de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, TNF alfa, interferón gamma, etc.) en Jurkat, así como las PBMC humanas. Los compuestos de la invención también se pueden ensayar en diversos modelos animales para establecer los
40 diversos potenciales terapéuticos de los compuestos de esta invención.

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

1A. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LOS CANALES CRAC *IN VITRO* EN CÉLULAS Jurkat

45 Se determinó la inhibición de los canales CRAC después de la liberación de calcio endoplasmático inducida por tapsigargina (Sigma, Cat. N.º T9033) en células Jurkat (véase Yasurio Yonetoky et.al Bio. & Med Chem. 14 (2006) 4750-4760). Las células se centrifugaron y se suspendieron de nuevo en volúmenes equivalentes de tampón de Hank libre de Ca²⁺ y Mg²⁺ y solución de carga de colorante Fluo-8 NW (ABD Bioquest, Inc., Sunnyvale, CA) a 2 x 10⁵
50 células/100 µl/pocillo en una placa de color negro de 96 pocillos. La placa se incubó a 37 °C/CO₂ al 5 % durante 30 minutos seguido de 15 minutos más de incubación a temperatura ambiente. Se añadieron a los pocillos compuestos de ensayo (soluciones madre de DMSO diluidas en tampón de Hank libre de Ca²⁺ y Mg²⁺) a las concentraciones deseadas y se incubaron durante 15 min. Se añadió tapsigargina (concentración final de 1 µM) a los pocillos y se incubó durante 15 min para inhibir la bomba de Ca²⁺ ATPasa del retículo sarco-endoplasmático, agotando de este
55 modo el calcio endoplasmático y elevando las concentraciones de calcio citosólico. La entrada de calcio dependiente de depósito se inició mediante la adición de Ca²⁺ extracelular a una concentración final de 1,8 mM. La fluorescencia se controló durante 5 minutos en un lector de placas (BMG Labtech., Alemania) con excitación a 485 nm y una longitud de onda de emisión a 520 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. La CI₅₀ para cada compuesto se determinó basándose en el porcentaje de inhibición del influjo de calcio inducido por tapsigargina en

ES 2 677 043 T3

las células. Los resultados son como se proporciona en la Tabla 1A.

Tabla 1A

Compuesto	% de inhibición (1 uM)	CI50 (nM)	Compuesto	% de inhibición (1 uM)	CI50 (nM)
Ejemplo 1	99	62,44	Ejemplo 69	74,57	-
Ejemplo 2	100	206,7	Ejemplo 70	68,9	-
Ejemplo 3	72,16	-	Ejemplo 71	100	604,3
Ejemplo 4	100	256,1	Ejemplo 72	100	48,22
Ejemplo 5	48,52	-	Ejemplo 73	67,98	-
Ejemplo 6	41,31	-	Ejemplo 74	100	48,02
Ejemplo 7	98,98	36,35	Ejemplo 75	0	-
Ejemplo 8	100	-	Ejemplo 76	92,31	269,0
Ejemplo 9	98,6	-	Ejemplo 77	44,02	-
Ejemplo 10	49,47	-	Ejemplo 78	100	34,11
Ejemplo 11	71,86	-	Ejemplo 79	100	123,8
Ejemplo 12	90,8	-	Ejemplo 80	81,63	194
Ejemplo 13	37,20	-	Ejemplo 81	56,06	-
Ejemplo 14	25,94	-	Ejemplo 82	100	35,72
Ejemplo 15	94,00	141,3	Ejemplo 83	100	48,17
Ejemplo 16	92,85	243,9	Ejemplo 84	100	20,79
Ejemplo 17	87,50	129,6	Ejemplo 85	76,61	-
Ejemplo 18	82,81	-	Ejemplo 86	86,64	147,2
Ejemplo 19	73,52	456,6	Ejemplo 87	91,57	32,59
Ejemplo 20	70,2	-	Ejemplo 88	100	98,58
Ejemplo 21	78,41	-	Ejemplo 89	100	205,7
Ejemplo 22	73,44	968,1	Ejemplo 90	100	232,0
Ejemplo 23	53,75	-	Ejemplo 91	100	159,1
Ejemplo 24	38,0	-	Ejemplo 92	95,79	159,3
Ejemplo 25	28,97	-	Ejemplo 93	90	81,25
Ejemplo 26	42,97	-	Ejemplo 94	45,44	-
Ejemplo 27	91,16	-	Ejemplo 95	100	-
Ejemplo 28	100	60,31	Ejemplo 96	18	-
Ejemplo 29	100	-	Ejemplo 97	97,01	600,3
Ejemplo 30	35,12	-	Ejemplo 98	85,63	-
Ejemplo 31	76,97	-	Ejemplo 99	56,18	-
Ejemplo 32	63,62	-	Ejemplo 100	86,73	99,71
Ejemplo 33	93,11	145,1	Ejemplo 101	93,01	149,6
Ejemplo 34	21,51	-	Ejemplo 102	34,90	-
Ejemplo 35	100	184,6	Ejemplo 103	19,35	-
Ejemplo 36	68,18	223,5	Ejemplo 104	100	22,96
Ejemplo 37	82,24	181,1	Ejemplo 105	71,23	-
Ejemplo 38	52,71	-	Ejemplo 106	100	60,0
Ejemplo 39	41,26	851,4	Ejemplo 107	96,96	70,32
Ejemplo 40	12,62	-	Ejemplo 108	96,16	50,58
Ejemplo 41	0	-	Ejemplo 109	6,18	-
Ejemplo 42	26,19	-	Ejemplo 110	78,40	-
Ejemplo 43	9,34	-	Ejemplo 111	100	47,21
Ejemplo 44	63,44	-	Ejemplo 112	36,44	-
Ejemplo 45	72,26	436,1	Ejemplo 113	100	62,56
Ejemplo 46	0,26	-	Ejemplo 114	88,65	37,58
Ejemplo 47	10,38	-	Ejemplo 115	51,28	-
Ejemplo 48	12,34	-	Ejemplo 116	15,37	-
Ejemplo 49	100	65,49	Ejemplo 117	0	-
Ejemplo 50	29,77	-	Ejemplo 118	20,95	-
Ejemplo 51	0	-	Ejemplo 119	40,49	-
Ejemplo 52	100	183,6	Ejemplo 120	0	-

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

1B. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LOS CANALES CRAC *IN VITRO* EN LA LÍNEA DE CÉLULAS DE CÁNCER NCI-H460

- 5 Se determinó la inhibición de los canales CRAC después de la liberación de calcio endoplasmático inducida por tapsigargina (Sigma, Cat. n.º T9033) en células NCI-H460 (National Centre For Cell Science (NCCS), Pune).

Las células (30.000 por pocillo) se colocaron en placas durante una noche en medio RPMI completo. El medio se sustituyó con tampón de Hank libre de Ca^{2+} y Mg^{2+} y solución de carga de colorante Fluo-8 NW (ABD Bioquest, Inc., Sunnyvale, CA) en una placa de color negro de 96 pocillos. La placa se incubó a 37 °C/ CO_2 al 5 % durante 30 minutos seguido de 15 minutos más de incubación a temperatura ambiente. Se añadieron a los pocillos compuestos de ensayo (soluciones madre de DMSO diluidas en tampón de Hank libre de Ca^{2+} y Mg^{2+}) a las concentraciones deseadas y se incubaron durante 15 min. Se añadió tapsigargina (concentración final de 1 μM) a los pocillos y se incubó durante 15 min para inhibir la bomba de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarco-endoplasmático, agotando de este modo el calcio endoplasmático y elevando las concentraciones de calcio citosólico. La entrada de calcio dependiente de depósito se inició mediante la adición de Ca^{2+} extracelular a una concentración final de 2,5 mM. La fluorescencia se controló durante 30 min en un lector de placas (BMG Labtech., Alemania) con excitación a 485 nm y una longitud de onda de emisión a 520 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. La CI_{50} para cada compuesto se determinó basándose en el porcentaje de inhibición del flujo de calcio inducido por tapsigargina en las células. Los resultados son como se proporciona en la Tabla 2.

- 10 minutos seguido de 15 minutos más de incubación a temperatura ambiente. Se añadieron a los pocillos compuestos de ensayo (soluciones madre de DMSO diluidas en tampón de Hank libre de Ca^{2+} y Mg^{2+}) a las concentraciones deseadas y se incubaron durante 15 min. Se añadió tapsigargina (concentración final de 1 μM) a los pocillos y se incubó durante 15 min para inhibir la bomba de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarco-endoplasmático, agotando de este modo el calcio endoplasmático y elevando las concentraciones de calcio citosólico. La entrada de calcio dependiente de depósito se inició mediante la adición de Ca^{2+} extracelular a una concentración final de 2,5 mM. La fluorescencia se controló durante 30 min en un lector de placas (BMG Labtech., Alemania) con excitación a 485 nm y una longitud de onda de emisión a 520 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. La CI_{50} para cada compuesto se determinó basándose en el porcentaje de inhibición del flujo de calcio inducido por tapsigargina en las células. Los resultados son como se proporciona en la Tabla 2.

1C. ENSAYO DE PROLIFERACIÓN CELULAR *IN VITRO* EN LA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER NCI-H460 (Actividad anticancerosa)

- 25 Los ensayos de inhibición del crecimiento se realizaron usando medio complementado con FBS al 10 %. Las células se sembraron a una concentración de 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. El compuesto de ensayo a un intervalo de concentración de 0,01 a 10000 nM se añadió después de 24 h. El crecimiento se evaluó usando la prueba de reducción con colorante de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) a 0 h (antes de la adición del compuesto de ensayo) y 48 h después de la adición del compuesto de ensayo. Se leyó la absorbancia en un Fluostar Optima (BMG Labtech, Alemania) a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. La CI_{50} para cada compuesto se determinó basándose en el % de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Los resultados son como se proporciona en la Tabla 2.

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

Tabla 2

Compuesto	Ensayo de Ca de células NCI-H460		Ensayo de la línea celular NCI-H460	
	% de inhibición a 1 μM	CI_{50} nM	% de inhibición a 10 μM	GI_{50} nM
Ejemplo 1	93,18	-	31	-
Ejemplo 2	100	-	-	197,3
Ejemplo 6	85,96	-	35	-

Ejemplo 9	86,85	-	14	-
Ejemplo 21	-	-	41	-
Ejemplo 52	78,23	-	34	-
Ejemplo 53	84,58	-	22	-
Ejemplo 55	100	-	-	613,4
Ejemplo 90	-	-	90,73	304,9
Ejemplo 91	-	-	92,71	1365
Ejemplo 92	-	-	100	-

2. Inhibición *in vitro* de la liberación de citocinas en células Jurkat, sangre entera humana y células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

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

10 **a. Inhibición de IL-2 en células Jurkat:** Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos. La liberación de citocina se indujo mediante la adición de Concanavalina A (25 $\mu\text{g/ml}$) + acetato de miristato de forbol (50 ng/ml) para IL-2 y TNF α o con fitohemaglutinina (5 $\mu\text{g/ml}$) para IL-4 e IL-5 y se incubaron a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 95 %. El sobrenadante se recogió después de 20 h (IL-2 y TNF α) o 48 h (IL-4 e IL-5) para la estimación de citocinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de CI₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control.

15 **b. Inhibición de la liberación de citocinas en sangre entera humana (HWB):** Se diluyó HWB recién recogida con medio RPMI (1:4,5) y se añadió a una placa de 96 pocillos. Los pocillos se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos. La liberación de citocina se indujo mediante la adición de Concanavalina A (25 $\mu\text{g/ml}$) + acetato de miristato de forbol (50 ng/ml) para IL-2 y TNF α o con fitohemaglutinina (5 $\mu\text{g/ml}$) para IL-4 e IL-5 y se incubaron a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 95 %. El sobrenadante se recogió después de 20 h (IL-2 y TNF α) o 48 h (IL-4 e IL-5) para la estimación de citocinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de CI₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control.

20 **c. Inhibición de la liberación de citocinas en PBMC:** Se aislaron PBMC de HWB recién recogida mediante gradiente de densidad usando Histopaque y se sembraron en una placa de 96 pocillos. Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos. La liberación de citocina se indujo mediante la adición de Concanavalina A (25 $\mu\text{g/ml}$) + acetato de miristato de forbol (50 ng/ml) para IL-2 y TNF α o con fitohemaglutinina (5 $\mu\text{g/ml}$) para IL-4 e IL-5 y se incubaron a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 95 %. El sobrenadante se recogió después de 20 h (IL-2 y TNF α) o 48 h (IL-4 e IL-5) para la estimación de citocinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de CI₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Los resultados son como se proporciona en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Valores de CI 50 en nM								
	Jurkat	Sangre entera humana				PBMC			
	IL-2	IL-2	TNF α	IL-5	IL-4	IL-2	TNF α	IL-5	IL-4
Prednisolona	35,48	77,25	-	-	-	3,72	-	-	-
Ejemplo 1	-	338,5	1078	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 28	-	600,4	-	46,28	-	54,27	-	197,5	-
Ejemplo 49	-	198,6	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 53	-	273,7	125,4	61,83	-	21,33	121,1	146,2	79,92
Ejemplo 56	-	78,44	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 78	-	34,71	-	-	-	148,7	-	-	-
Ejemplo 82	-	38,25	-	-	-	24,61	-	-	-
Ejemplo 83	57,90	132,4	546,1	-	-	15,69	86,82	-	352,5
Ejemplo 88	-	229,3	-	-	260,2	-	-	-	-
Ejemplo 93	140,40	65,10	147,9	172,9	141,8	52,90	66,80	139,6	264,2
Ejemplo 100	-	77,81	-	56,42	256	31,42	-	-	-
Ejemplo 104	57,46	96,09	581,8	-	-	66,66	21,08	-	-

Ejemplo 106	60,47	83,59	-	-	-	11,50	104,6	-	-
Ejemplo 108	-	138	38,41	19,79	142,7	17,5	16,5	20,65	55,83
Ejemplo 111	-	82,76	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 143	-	480,4	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 144	60,80	243,4	338,4	-	654,6	141,6	53,23	-	2338
Ejemplo 156		131,1	-	-	-	39,0	-	-	-

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

- 5 **i. Hepatitis inducida por Concanavalina (Con) A en ratones hembra Balb/C:** La Con A se usa a menudo para preparar animales experimentales con altos niveles de linfocitos T citotóxicos, debido a que estas células están involucradas en el desarrollo de infecciones virales en serse humanos. En este modelo, a los animales se les administraron compuestos de ensayo por vía oral 1 hora antes de la administración intravenosa de Con A. Se recogieron muestras de sangre después de 24 horas para determinar la transaminasa glutámico oxaloacética sérica (SGOT) y la transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT).
10 Los resultados indicaron >85 % de reducción en SGOT y SGPT en suero tras la administración del compuesto de ensayo (ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal.
- 15 **ii. Hipersensibilidad de contacto inducida por TNCB en ratones hembra Balb/c:** La hipersensibilidad de contacto es un simple ensayo *in vivo* de la función inmune mediada por células. En este procedimiento, la exposición de las células epidérmicas a haptenos exógenos da como resultado una reacción hipersensible de tipo retardado que puede medirse y cuantificarse. Brevemente, se aplicó una solución al 7 % de TNCB a la región abdominal de ratones Balb/c de 8 semanas de edad. El grosor de la oreja se midió 7 días después de la sensibilización con TNCB. Los compuestos se administraron por vía oral seguido de una aplicación de TNCB al 1 % en el interior y exterior del pabellón auditivo. El espesor de la oreja se midió 24 h después de la exposición a TNCB.
20 Los datos demostraron <70 % de reducción en la inflamación de la oreja tras la administración del compuesto de ensayo (ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal.
- 25 **iii. Hipersensibilidad de tipo retardado de la almohadilla en ratones macho Balb/c:** Las respuestas de hinchazón a DTH se pueden usar para seguir la actividad de las moléculas inmunosupresoras y/o los linfocitos T supresores *in vivo*. Se administraron inyecciones de antígeno intradérmico (BSA metilada) a ratones (en la base de la cola) el día 0 y el día 7. Se administraron compuestos una vez al día desde el día 0 al día 10. Se inyectó BSA metilada en la almohadilla de la pata derecha posterior de los animales el día 10. La diferencia de peso inducida por el antígeno se determinó pesando las patas traseras derecha e izquierda 24 h después de la inyección de BSA metilada (día 11).
30 El tratamiento diario del compuesto de ensayo (ejemplo 69) a 10 mg/kg dio como resultado una reducción de >40 % en la inflamación de la pata inducida por antígeno en ratones.
- 35 **iv. Asma inducido por OVA en cobayas:** La eosinofilia pulmonar y la remodelación de las vías respiratorias junto con el control neural alterado del tono de las vías respiratorias y la descamación epitelial de las vías respiratorias contribuyen a la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR) en el asma. Para la determinación de la reducción de eosinófilos, los animales se sensibilizaron con OVA en d0, d7 y d14, seguido de otra ronda (0,1 % p/v) mediante inhalación en d19 y d20. Los compuestos se administraron por vía oral 1 h antes de la prueba con OVA (0,3 %). Se recogió BAL líquido en d22 para el recuento diferencial y la estimación de citocinas. Para la determinación del cambio en los parámetros respiratorios, los animales fueron sometidos a pletismografía de cuerpo entero inmediatamente después de la exposición a ova. Los resultados indicaron >70 % de reducción en eosinófilos sanguíneos junto con una mejora concurrente en la respiración tras la administración del compuesto de ensayo (Ejemplo 69) a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal.
40 Los resultados indicaron >70 % de reducción en eosinófilos sanguíneos junto con una mejora concurrente en la respiración tras la administración del compuesto de ensayo (Ejemplo 69) a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal.
- 45 **v. Artritis inducida por colágeno en ratones macho DBA/1 Oia HSD:** La artritis inducida por colágeno en modelos de roedores se ha utilizado ampliamente para ilustrar y comprender el desarrollo de la enfermedad además de servir como un sustituto para la validación de dianas terapéuticas para la artritis reumatoide humana. Los ratones se anestesiaron con isoflurano y se les administraron 150 µl de colágeno bovino de tipo II en inyecciones de adyuvante completo de Freund (día 0 y día 21). El tratamiento se inició el día 0 del estudio y se continuó una vez al día, todos los días (po, qd). A partir del día 18, las puntuaciones clínicas se dieron diariamente para cada una de las patas (delantera derecha, delantera izquierda, trasera derecha, trasera izquierda) y se continuaron hasta el día del sacrificio (día 34). La administración diaria del compuesto de ensayo (Ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal alivió los síntomas artríticos, la progresión de la enfermedad y la incidencia en un 30 % en comparación con los animales de control.
50 La administración diaria del compuesto de ensayo (Ejemplo 69) a 10 mg/kg de peso corporal alivió los síntomas artríticos, la progresión de la enfermedad y la incidencia en un 30 % en comparación con los animales de control.

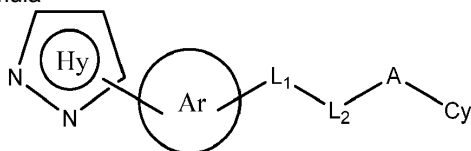
Otros modelos *in vivo* en los que se puede analizar el efecto de moduladores de los canales CRAC en diversos trastornos antiinflamatorios y autoinmunes incluyen la **encefalomielitis autoinmune experimental crónica en ratones C57/Bl6J**: La encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central y ampliamente utilizada como modelo animal de esclerosis múltiple. A los animales se les administra 5 toxina pertussis por vía intravenosa y glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) por vía subcutánea el día 0. El tratamiento se inicia el día 0 y se continúa hasta el sacrificio. El desarrollo de EAE se observa entre el día 9 al día 42. Al final del período de tratamiento, los animales se sacrifican para el análisis histopatológico, así como la estimación de citocinas en plasma.

10 Aunque la invención en el presente documento se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse que se pueden realizar numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que se pueden idear otras disposiciones sin apartarse del alcance de la presente invención como se describe en la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

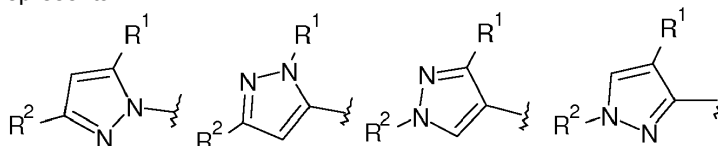
1. Un compuesto de fórmula



(I)

5 o un tautómero, N-óxido, éster farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

el Anillo Hy representa

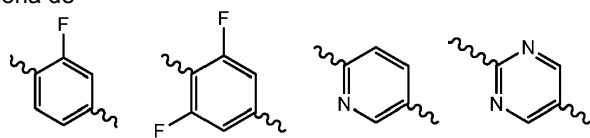


10 opcionalmente sustituidos con R''';

R¹ es ciclopropilo;

R² se selecciona de CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, cicloalquilo C₍₃₋₅₎ sustituido o sin sustituir, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b, CN y COOH;

el Anillo Ar se selecciona de



15 L₁ y L₂ representan juntos -NH-C(=X)- o -C(=X)NH;

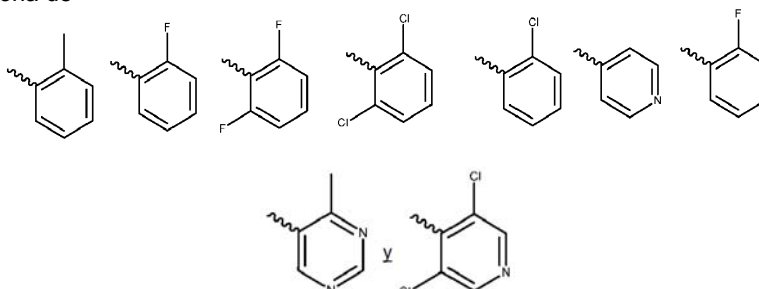
A está ausente o se selecciona de -(CR'R'')- o -NR^a;

20 R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alqueno C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, alquino C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo C₍₃₋₅₎ sustituido o sin sustituir, o R' y R'' pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-6 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;

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

cada aparición de X se selecciona independientemente de O, S y -NR^a;

Cy se selecciona de



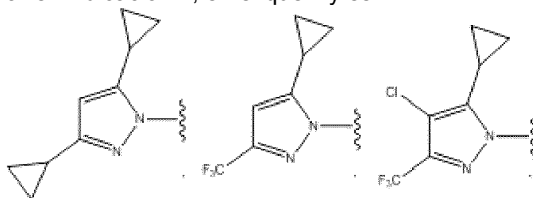
30 cada aparición de R^a y R^b es igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin

sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, heterocicilo sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando R^a y R^b están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^c y S;

cada aparición de R^c y R^d puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes y se seleccionan de O, NH y S;

cada aparición de Y se selecciona de O, S y -NR^a; y
 cada aparición de q representa independientemente 0, 1 o 2;

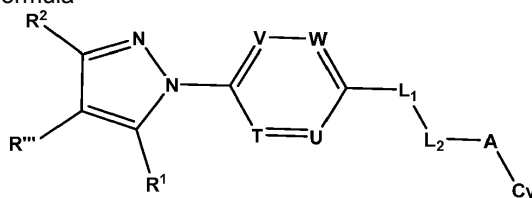
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Hy es



3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que L₁ y L₂ representan juntos -NH-C(=O)-.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A está ausente.

5. Un compuesto de fórmula



(IA-III)

o un tautómero, N-óxido, éster farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

tanto R¹ como R² son ciclopropilo, y uno de R¹ y R² es CF₃ y el otro es ciclopropilo;

T es CF o N y U, V, W son independientemente CH, CF o N;

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

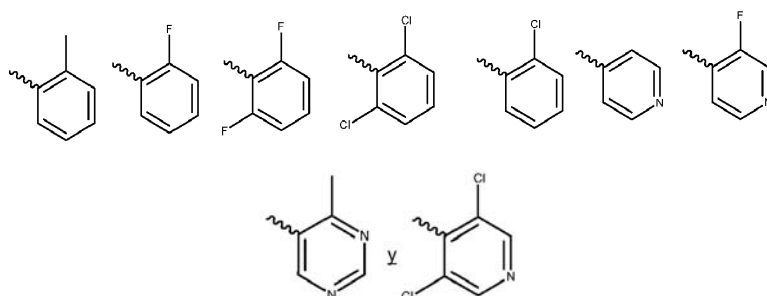
A está ausente o se selecciona de -(CR'R'')- y -NR^a;

cada aparición de R¹ y R² es igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno o grupo alquilo C₍₁₋₆₎ sustituido o sin sustituir, o R¹ y R² pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-6 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;

R³ se selecciona de hidrógeno o halógeno;

cada aparición de X se selecciona independientemente de O, S y -NR^a;

Cy se selecciona de



5 cada aparición de R^a y R^b es igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando los sustituyentes R^a y R^b están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^c y S;

10 cada aparición de R^c y R^d puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R^c y/o R^d están unidos directamente al mismo átomo, pueden estar unidos para formar un anillo saturado o insaturado sustituido o sin sustituir de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes y se seleccionan de O, NH y S;

15 cada aparición de Y se selecciona de O, S y $-NR^a$; y

20 cada aparición de q representa independientemente 0, 1 o 2.

25 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que L_1 y L_2 representan juntos $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ o $-NHCH_2-$.

30 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A está ausente.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5 seleccionado de:

35 *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2metil benzamida
N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,3-difluorobenzamida
N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-2,6-difluorobenzamida
N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]nicotinamida *N*-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]isonicotinamida
N-[4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
40 6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*o*-tolilnicotinamida
N-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2-fluorobenzamida
N-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,3-difluorobenzamida
N-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-2,6-difluorobenzamida
Diclorhidrato de *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]nicotinamida
N-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida
45 *N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-3-fluoroisonicotinamida
3,5-dicloro-*N*-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]isonicotinamida
N-[6-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-metilbenzamida
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,3-difluorobenzamida
50 *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}nicotinamida

- N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil} isonicotinamida
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3-fluoroisonicotinamida
 3,5-dicloro-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}isonicotinamida
 5 *N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-*N*,4-dimetilpirimidin-5-carboxamida
N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2-(piridin-2-il)acetamida
 1-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-3-(4-metilpirimidin-5-il)urea
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-dicloro benzamida
 10 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil)-3-fluorobenzamida
 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-3-fluorobenzamida
N-{6-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilbenzamida
 2-cloro-*N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}benzamida
 15 *N*-{6-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il}-2-fluorobenzamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2,3-difluorobenzamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2,6-difluorobenzamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}picolinamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3-metilpicolinamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}nicotinamida
 20 *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilnicotinamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}isonicotinamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3-fluoroisonicotinamida
 3,5-dicloro-*N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}isonicotinamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 25 *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida
N-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-(piridin-4-il)acetamida
N-{4-[4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,3-difluorofenil) nicotinamida
 6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,6-difluorofenil) nicotinamida
 30 *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-2,6-difluorobenzamida
 3,5-dicloro-*N*-{4-(3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluorofenil}isonicotinamida
N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorobenzamida
N-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3,5-difluorofenil}-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 {4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-1-fenilciclobutanocarboxamida
 35 *N*-{2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-5-il}-4-metilpirimidin-5-carboxamida
 4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluoro-*N*-(4-metilpirimidin-5-il) benzamida y
N-{4-[3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida y
N-{4-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-fluorofenil}-2,6-difluorobenzamida

40 o un tautómero, N-óxido, éster farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, que es *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-2-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, que es *N*-{6-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}-3-fluoroisonicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de una cualquiera de las
 50 reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

55 13. Uso de un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune, en el que el trastorno autoinmune es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, rinitis alérgica, asma, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, artritis, enfermedades óseas asociadas con una mayor resorción ósea, o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias.