Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

00 92095

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03092095 00000000 Folios: 435
Fecha (AMD): 2003-12-04 10:34:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Consecutivo: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): HENGMIAO CHENG, JIN LI, KRISTIN MARIE LUNDY, MARTHA LOU MINICH, SUBAS MAN SAKYA, CHIKARA UCHIDA.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUILSULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGESICOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Diciembre 3, 1999	60/168,701

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/4155, 31/497, 31/53.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**	☒
[redacted] de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
[redacted]s, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00092095 00000000 Folios: 435
Fecha (AMD): 2000-12-04 10:34:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,713
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
[redacted] LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : [redacted]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 NO. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUIL-SULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGESICOS".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santa fe de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Círculo de Santafé de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No.

expedida en

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a Interesado

28 NOV 2000

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA ONCE(E)

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road**, Groton **Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

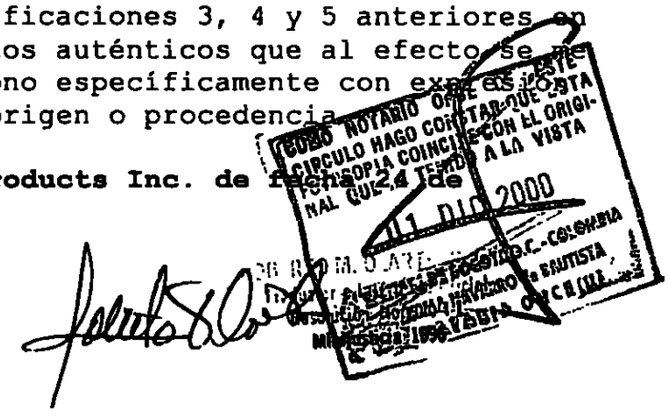
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

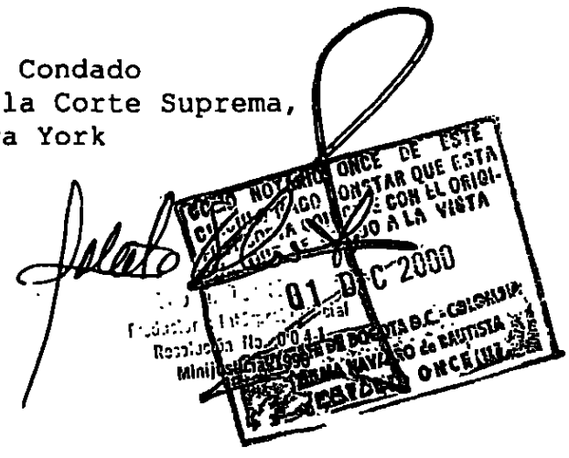
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 M 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
1 38 12
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIA CINCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 DIC 2000
NOTARIA DE BOGOTA D.C. COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Federico Mejía
Cónsul de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
065918
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑ... LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 ... 9:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

... NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA ... CON EL ORIGINAL ... A LA VISTA
... 2000

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK COUNTY 21320 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

[redacted] Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 4 1997

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3749
TELEFONO: 288-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-
les, cambios de dirección, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dàndoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

COUNTY CLERK

Dado y firmado en New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre 1997

NOTARIO DICE: DE ESTE PODER PUDO CERCIORARSE A LA VISTA 01 DIC 2000

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

Continuación...

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

19 97 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS. INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS. INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is given within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido dentro los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

21 de Agosto de 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: ***60/168.701*** /
FECHA DE PRESENTACIÓN: ***3 Diciembre 1999***

Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

W. MONTGOMERY

Oficial certificador

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Número de expediente	PC10746	Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla	+

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)

APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
LUNDY	KRISTIN	M.	GROTON, CONNECTICUT
CHENG	HENGMIAO		EAST LYME, CONNECTICUT
SAKYA	SUBAS	M.	EAST LYME, CONNECTICUT
LI	JIN		PAWCATUCK, CONNECTICUT
MINICH	MARTHA	L.	GALES FERRY, CONNECTICUT
UCHIDA	CHIKARA		NAGOYA, JAPÓN

TÍTULO DE LA INVENCIÓN *(máximo 280 caracteres)*

DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUILSULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS *(marcar todo lo que sea pertinente)*

- [X] Memoria descriptiva — Número de páginas 132
- [X] Reivindicaciones — Número de páginas 22
- [ ] Dibujo(s) — Número de hojas
- [X] Otros (especificar) — Resumen 1 página

MÉTODO DE PAGO *(marcar uno)*

- [ ] Se adjunta un cheque o dinero en metálico para cubrir la tasa de presentación provisional
- [X] El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar y pagar al Número de Cuenta de Depósito 16-1445
  Se adjuntan dos copias de esta página.

CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL ($): $ 150.00

La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

- [X] No
- [ ] Sí, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son:

Respetuosamente sometido,

FIRMA firma ilegible FECHA 3 DICIEMBRE 1999

NOMBRE ESCRITO A MÁQUINA o IMPRESO GARTH BUTTERFIELD Nº DE REGISTRO *(si procede)* 36.997

- [ ] Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE

Correo Express Nº: EL162813634US

US60/168.701 presentado el 3 Diciembre 1999

DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUILSULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a derivados de heterociclo-alquilsulfonil-pirazol y a los métodos de tratamiento y a las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa. Los compuestos de esta invención inhiben la biosíntesis de prostaglandinas por intervención de la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico, y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento o alivio de la inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación, tales como artritis, neurodegeneración y cáncer de colon, en mamíferos, preferiblemente seres humanos, perros, gatos o animales de ganado.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroídicos (AINES) se utilizan extensamente en el tratamiento del dolor y de los signos y síntomAs de la artritis debido a su actividad analgésica y anti-inflamatoria. Se acepta que los AINES comUnes actúan bloqueando la actividad de ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina G/H sintasa (PGHS), la enzima que convierte el ácido araquidónico en prostanoides. Las prostaglandinas, especialmente la prostaglandina E_2 (PGE_2), que es el eicosanoide predominante detectado en los procesos inflamatorios, son mediadores del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con la inflamación. La inhibición de la biosíntesis de las prostagladinas ha sido una diana terapéutica del descubrimiento de los fármacos anti-inflamatorios. Sin embargo, el uso terapéutico de los AINES convencionales está limitado debido a los efectos secundarios asociados con los fármacos, entre ellos la formación de úlceras con riesgo para la vida y la toxicidad renal. Una alternativa a los AINES es el uso de corticoesteroides; sin embargo, la terapia a largo plazo con estos compuestos también puede tener como consecuencia efectos secundarios graves.

El uso de AINES en perros y gatos ha estado más limitado que en los seres humanos, p.ej., sólo tres de los AINES de esta clase han sido aprobados por la Food and Drug Administration, Committee on Veterinary Medicine (FDA/CVM), para uso en perros en los Estados Unidos, es decir ETOGESIC® (etodolaco), ARQUEL® (ácido meclofenámico) y RIMADYL® (carprofeno). En consecuencia, hay poca experiencia y conocimiento en medicina veterinaria sobre los aspectos de seguridad y eficacia que

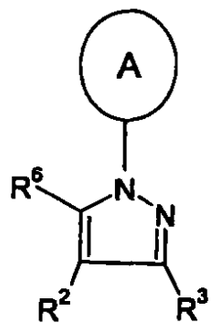
rodean al uso de los AINES en perros. En medicina veterinaria, por ejemplo, la indicación más corriente para los AINES es el tratamiento de la enfermedad degenerativa de las articulaciones (DJD), que en perros suele ser el resultado de diversas enfermedades padecidas durante el crecimiento, p.ej., displasia de cadera y osteocondrosis, así como el resultado de lesiones traumáticas en las articulaciones. Además del tratamiento del dolor crónico y la inflamación, los AINES también son útiles en perros para tratar el dolor agudo post-quirúrgico, así como para tratar los signos clínicos asociados con la osteoartritis.

Ahora se conocen dos formas de COX, una isoforma constitutiva (COX-1) y una isoforma inducible (COX-2), cuya expresión está regulada en ascenso en los sitios de inflamación (Vane, J. R.; Mitchell, J. A.; Appleton, I.; Tomlinson, A.; Bishop-Bailey, D.; Croxtoll, J.; Willoughby, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* EE.UU, 1994, *91*, 2046). Se cree que COX-1 desempeña un papel fisiológico y que es responsable de la protección gastrointestinal y renal. Por otra parte, parece ser que COX-2 desempeña un papel patológico y se cree que es la isoforma predominante que está presente en los procesos inflamatorios. Se ha adjudicado un papel patológico a las prostaglandinas en cierto número de enfermedades humanas incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis, pirexia, asma, resorción ósea, enfermedades cardiovasculares, dismenorrea, parto prematuro, nefritis, nefrosis, aterosclerosis, hipotensión, choque, dolor, cáncer y enfermedad de Alzheimer. Se cree que los compuestos que inhiben selectivamente a la biosíntesis de las prostaglandinas por intervención de la fase inductiva de la enzima inducible COX-2 y/o por intervención de la actividad de la enzima COX-2 sobre al ácido araquidónico proporcionaría una terapia alternativa para el uso de AINES o corticoesteoides, ya que los compuestos de esta clase ejercerían efectos anti-inflamatorios sin los efectos secundarios adversos asociados con la inhibición de COX-1.

En publicaciones de patentes se han descrito diversos compuestos de sulfonil-benceno que inhiben COX (WO 97/16435, WO 97/14691, WO 96/19469, WO 96/36623, WO 96/03392, WO 96/03387, WO 97/727181, WO 96/936617, WO 06/19469, WO 96/08482, WO 95/00501, WO 95/15315, WO 95/15316, WO 95/15317, WO 95/15318, WO 97/13755, EP 0799523, EP 418845 y EP 554829). Tiene especial importancia la Publicación Internacional Nº WO 97/11704, que describe compuestos de pirazol sustituidos con arilo opcionalmente sustituido.

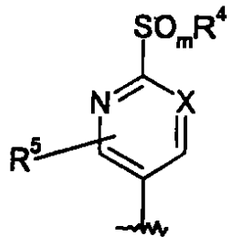
Compendio de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

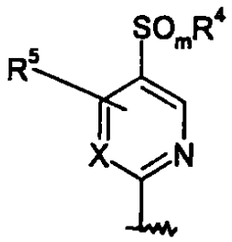


I

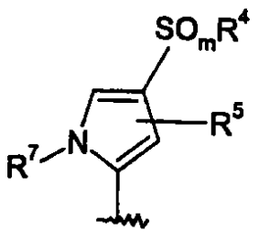
donde **A** es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por



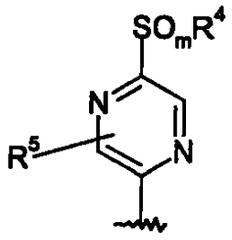
A1



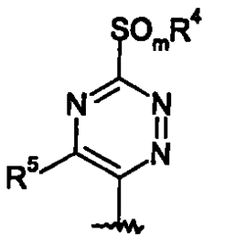
A2



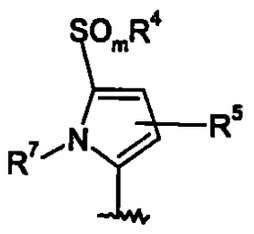
A3



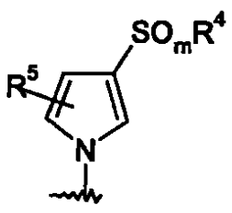
A4



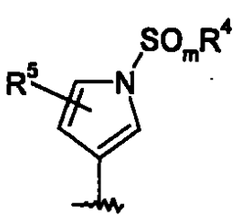
A5



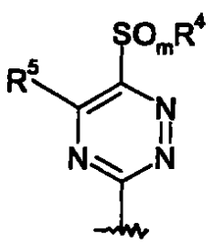
A6



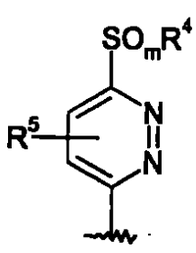
A7



A8



A9



A10

m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N;

R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), hetaroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^2, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^3 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^3, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) (preferiblemente metilo) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor);

R^5es hidrógeno; halógeno (preferiblemente flúor o cloro); hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor); alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^5 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^6 se selecciona del grupo formado por

(a) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O)-, di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(b) fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo,

donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)- ; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(c) fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde uno cualquiera de dicho anillo de fenilo o dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-,

alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(d) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(e) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de

dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(f) un anillo carbocíclico de (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado, saturado, parcialmente insturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)- ; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(g) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR'-, -O- ó -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(h) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-,

alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); y

(i) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno (preferiblemente flúor o cloro); hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor); alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-;

aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^8 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos en forma de base mencionados anteriormente de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención también se refiere a las sales de adición de bases de los compuestos de fórmula I. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que tienen naturaleza ácida son aquéllas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Las sales de bases no tóxicas de esta clase incluyen, pero sin limitarse a ellas, las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como los cationes de metales alcalinos (p.ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalino-térreos (p.ej., calcio y magnesio), sales de amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (p.ej., los isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula

I (p.ej., enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y de otro tipo de los isómeros de esa clase.

Los compuestos de la invención también existen en diferentes formas tautómeras. Esta invención se refiere a todos los tautómeros de fórmula I.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes estos enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de ellas.

Salvo indicación específica en contrario, los grupos alquilo, referidos aquí, así como los restos alquilo de otros grupos referidos aquí (p.ej., alcoxi), pueden ser lineales o ramificados (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario), y pueden ser también cíclicos (p.ej., ciclopropilo o ciclobutilo); opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen a continuación tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6). La frase "cada uno de dicho alquilo" que se utiliza aquí se refiere a cualquiera de los restos alquilo precedentes dentro de un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino.

Salvo indicación específica en contrario, el halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo, o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "alquilo sustituido con halógeno" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito aquí anteriormente sustituido con uno o más halógenos, incluidos pero sin limitarse a ellos, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza aquí, el término "alquenilo" representa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluidos pero sin limitarse a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (allilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen a continuación tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza aquí, el término "alquinilo" representa radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que tienen un triple

enlace entre ellos, pero sin limitarse a, etinilo, propinilo, butinilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen a continuación tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a grupos O-alquilo, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxicarbonilo" se refiere a un radical alcoxi como se ha descrito anteriormente conectado a un grupo carbonilo (>C=O), que a su vez sirve de punto de unión.

Como se utiliza aquí, el término "arilo" representa radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Como se utiliza aquí, un grupo "heteroarilo" tiene habitualmente un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta 4 átomos de nitrógeno en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furilo, piranilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (p.ej., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (p.ej., 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (p.ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (p.ej., 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (p.ej., 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazol, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofuranilo, benzofurilo, indolilo, quinoxalinilo y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

El término "heterociclilo" como se utiliza aquí se refiere a un grupo cíclico que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S ó NR'. Los ejemplos de tales anillos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares. Ejemplos de dichos sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente saturados son tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo,

piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolina, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazina, morfolina, 1,2-tetrahidodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo de fenilo unido covalentemente al núcleo de pirazol y donde dicho primer anillo está condensado à un segundo anillo que comprende un carbociclo de 5 a 7 miembros, donde dentro de los 5 a 7 miembros están incluidos los átomos de carbono comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales anillos incluyen tetralin-5-ilo, tetralin-6-ilo, 2,3-dihidro-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-inden-5-ilo, inden-4-ilo, inden-5-ilo, 7,8-dihidro-naftalen-1-ilo, 7,8-dihidro-naftalen-2-ilo, 5,6-dihidro-naftalen-1-ilo, 5,6-dihidro-naftalen-2-ilo, 5,8-dihidro-naftalen-1-ilo, 5,8-dihidro-naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(7H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(5H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(9H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(6,7-dihidro-5H-benzicicloheptен-2-ilo), 5-(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(5H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(9H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(7H-benzociclohepten-2-ilo), y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros)", tal como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo de fenilo unido covalentemente al núcleo de pirazol y en el que dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que dentro de los 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos de carbono comunes a ambos anillos. Dicho segundo anillo

comprende un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo, quinazolin-8-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo, cinolin-8-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-5-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-8-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-5-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-6-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-7-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-8-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-5-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-6-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-7-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-8-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, benzo(b)tiofen-4-ilo, benzo(b)tiofen-5-ilo, benzo(b)tiofen-6-ilo, benzo(b)tiofen-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo, benzofuran-7-ilo, benzisoxazol-4-ilo, benzisoxazol-5-ilo, benzisoxazol-6-ilo, benzisoxazol-7-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-5-ilo, benzoxazol-6-ilo y benzoxazol-7-ilo. Los anillos condensados de fenilheteroarilo preferidos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzo(b)tiofenilo, benzofuranilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "carbociclilo (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo monocíclico que contiene 5 a 7 átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces. Ejemplos de tales anillos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "carbociclilo (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo carbocíclico unido covalentemente al núcleo de pirazol y donde dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un carbociclo de 5 a 7 miembros, donde dentro de los 5 a 7 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos y donde dicho segundo anillo puede contener 1, 2 ó 3 dobles enlaces. Los ejemplos de tales anillos, cuando están condensados en orto,

incluyen tetralin-1-ilo, tetralin-2-ilo, hexahidronaftalen-1-ilo, hexahidronaftalen-2-ilo, octahidronaftalen-1-ilo, octahidronaftalen-2-ilo, decalin-1-ilo, decalin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indan-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indan-5-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-indan-4-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-indan-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-inden-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-inden-5-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-inden-4-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-inden-5-ilo, pentalan-1-ilo, pentalan-2-ilo, 4,5-dihidro-pentalan-1-ilo, 4,5-dihidro-pentalan-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pentalan-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pentalan-2-ilo, benzocicloheptan-5-ilo, benzocicloheptan-2-ilo y similares. Los ejemplos de tales anillos bicíclicos que no están orto-condensados incluyen biciclo[3.2.1]-octan-2-ilo, biciclo[3.2.1]-octan-3-ilo, biciclo-[5.2.0]nonan-2-ilo, biciclo-[5.2.0]nonan-3-ilo, biciclo-[5.2.0]nonan-4-ilo, biciclo-[4.3.2]undecan-7-ilo, biciclo-[4.3.2]undecan-8-ilo, biciclo-[4.3.2]undecan-9-ilo, biciclo[2.2.2]-octan-2-ilo, biciclo[2.2.2]-octan-3-ilo, biciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo, biciclo[3.1.1]-heptan-2-ilo, borneol-2-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "carbociclilo (de 5 a 7 miembros) condensado a un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo carbocíclico unido covalentemente al núcleo de pirazol y en el que dicho anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde dentro de los 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos. Dicho segundo anillo comprende un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos son 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-

1,4-benzodiazin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-1,4-benzodiazin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-1,4-benzodiazin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-1,4-benzodiazin-8-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-7-ilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR-, -O- ó -S-", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un anillo heterocíclico monocíclico (de 5 ó 6 miembros) unido covalentemente al núcleo de pirazol. Dicho anillo puede contener dobles enlaces opcionales de modo que incluye anillos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados o aromáticos (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de los sistemas de anillos aromáticos monocíclicos son furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados son piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolina, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazina, morfolina, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión " heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de

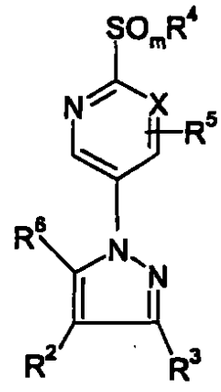
5 ó 6 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) unido covalentemente al núcleo de pirazol y en el que dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que dentro de dichos segundos 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos. Dichos primer y segundo anillos comprenden anillos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados o aromáticos (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos son indolidin-4-ilo, indolidin-5-ilo, quinolidin-5-ilo, quinolidin-6-ilo, quinolidin-7-ilo, quinolidin-8-ilo, isoquinolidin-5-ilo, isoquinolidin-6-ilo, isoquinolidin-7-ilo, isoquinolidin-8-ilo, quinazolidin-5-ilo, quinazolidin-6-ilo, quinazolidin-7-ilo, quinazolidin-8-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, benzotiofen-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, isoindol-1-ilo, isoindol-3-ilo, ciclopentapirid-2-ilo, ciclopentapirid-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, cinolin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado a un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo heterocíclico bicíclico que tiene un primer anillo unido covalentemente al núcleo de pirazol y que contiene cinco a seis átomos en el anillo que comprenden uno a dos heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre -N=, -NH-, -[N-alquilo(C_1-C_4]-, -O- y -S-; donde dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde dentro de dichos segundos 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos. Dicho segundo anillo comprende un anillo heterocíclico, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos son pirano[3,4b]pirrolilo, pirano[3,2b]pirrolilo, pirano[4,3b]pirrolilo, purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, pteridin-2-ilo, pirido[3,4b]piridilo, pirido[3,2b]piridilo, pirido[4,3b]piridilo, naftiridinilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-

oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

"Un sustituyente adecuado" pretende significar un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no anula la actividad inhibidora de los compuestos de la invención. Tales sustituyentes adecuados pueden ser seleccionados rutinariamente por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos halógeno, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos hidroxi, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos aralquilo o heteroalquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos carboxi, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxicarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

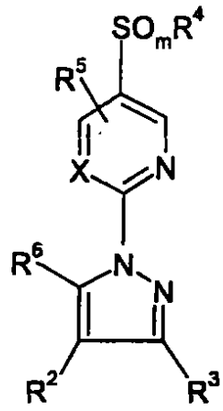
Una realización y un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(1) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA1

en la que **X** es CR^8 o N.

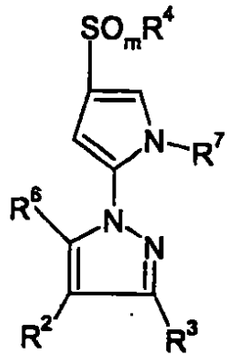
Otra realización y un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(2) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA2

en la que **X** es CR^8 o N.

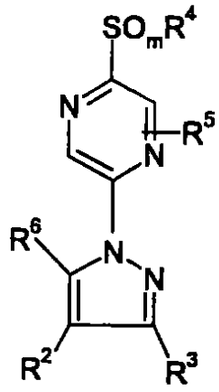
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(3) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA3

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

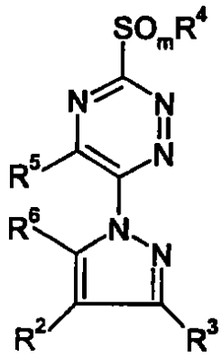
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(4) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA4

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

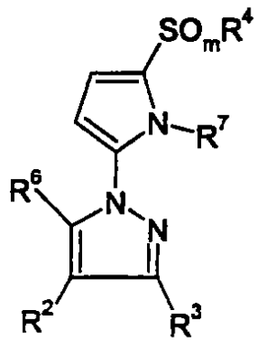
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(5) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA5

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

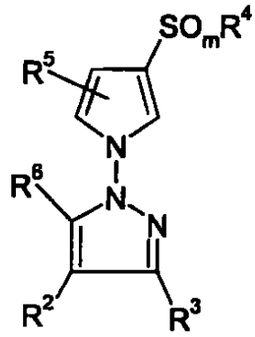
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(6) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA6

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

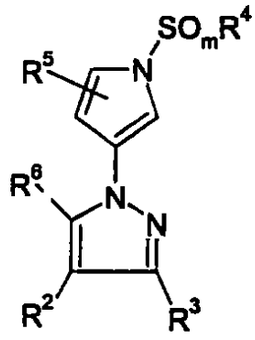
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(7) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA7

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

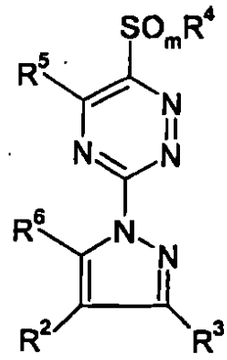
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(8) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA8

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

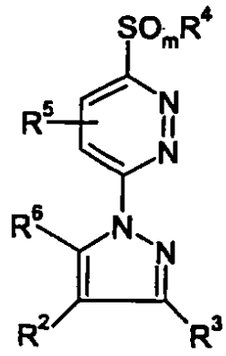
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo A(9) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA9

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo A(10) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA10

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

Una realización y un grupo particularmente preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(a) de compuestos, en el que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en

donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención y un grupo moderadamente preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(b) de compuestos, en el que **R^6** es fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); en el que uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización y un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(c) de compuestos, en el que **R^6** es fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde uno cualquiera de dicho fenilo o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido

con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención y un grupo preferido de compuestos incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(d) de compuestos, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(e) de compuestos, en el que R^6 es un anillo carbocíclico

(de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(f) de compuestos, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro; alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-

(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(g) de compuestos, en el que **R^6** es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) que contiene 1 a 4 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR', -O- o -S-, donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 o 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(h) de compuestos, en el que **R^6** es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR', -O- o -S-, donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 o 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente

saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-;

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el grupo R^6(i) de compuestos, en el que **R^6** es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino,

di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Las realizaciones subgenéricas de los Grupos de compuestos "A" (es decir, A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8 y A9) y R^6 (es decir R^6(a), R^6(b), R^6(c), R^6(d), R^6(e), R^6(f), R^6(g) R^6(h), R^6(i)) están expresamente contempladas por la presente invención. Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A1 incluye el grupo A1 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A1-R^6(a), A1-R^6(b), A1-R^6(c), A1-R^6(d), A1-R^6(e), A1-R^6(f), A1-R^6(g), A1-R^6(h) y A1-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A2 incluye el grupo A2 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A2-R^6(a), A2-R^6(b), A2-R^6(c), A2-R^6(d), A2-R^6(e), A2-R^6(f), A2-R^6(g), A2-R^6(h) y A2-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A3 incluye el grupo A3 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A3-R^6(a), A3-R^6(b), A3-R^6(c), A3-R^6(d), A3-R^6(e), A3-R^6(f), A3-R^6(g), A3-R^6(h) y A3-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A4 incluye el grupo A4 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A4-R^6(a), A4-R^6(b), A4-R^6(c), A4-R^6(d), A4-R^6(e), A4-R^6(f), A4-R^6(g), A4-R^6(h) y A4-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A5 incluye el grupo A5 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A5-R^6(a), A5-R^6(b), A5-R^6(c), A5-R^6(d), A5-R^6(e), A5-R^6(f), A5-R^6(g), A5-R^6(h) y A5-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A6 incluye el grupo A6 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A6-R^6(a), A6-R^6(b), A6-R^6(c), A6-R^6(d), A6-R^6(e), A6-R^6(f), A6-R^6(g), A6-R^6(h) y A6-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A incluye el grupo A7 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A7-R^6(a), A7-R^6(b), A7-R^6(c), A7-R^6(d), A7-R^6(e), A7-R^6(f), A7-R^6(g), A7-R^6(h) y A7-R^6(i)). Tales realizaciones

subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A8 incluye el grupo A8 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A8-R^6(a), A8-R^6(b), A8-R^6(c), A8-R^6(d), A8-R^6(e), A8-R^6(f), A8-R^6(g), A8-R^6(h) y A8-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A9 incluye el grupo A9 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A9-R^6(a), A9-R^6(b), A9-R^6(c), A9-R^6(d), A9-R^6(e), A9-R^6(f), A9-R^6(g), A9-R^6(h) y A9-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A10 incluye el grupo A10 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A10-R^6(a), A10-R^6(b), A10-R^6(c), A10-R^6(d), A10-R^6(e), A10-R^6(f), A10-R^6(g), A10-R^6(h) y A10-R^6(i)).

Los compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en que el anillo "A" es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente donde m es 2.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en que $\mathbf{R^6}$ es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que $\mathbf{R^6}$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor) o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente R^2 es metilo o hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^3 es ciano o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, más preferiblemente R^3 es $-CF_3$ ó $-CF_2H$.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^4 es metilo.

Ejemplos de compuestos específicos preferidos de fórmula I son los siguientes:

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

{4-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

2-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-p-tolil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonill-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina:

2-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metil-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina; y

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina.

Otros compuestos de fórmula I incluyen los siguientes:

5-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-N-metil-benzamida;

{4-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimeti-amina;

2-Metanosulfonil-5-(5-p-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina:

2-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazoo-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-p-tolil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-5-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(4-Cloro-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-Metanosulfonil-5-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-[5-(2-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-[5-(4-metilsulfanil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,4-Dimetil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[3-trifluorometil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piridina;

3-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo;

2-(5-Bifenil-4-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxo-5-il-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3,5-Difluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-terc-Butil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3,5-Difenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-metil-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-8-metoxi-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

2-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-pirazina;

2-(3-Difluorometil-5-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-trifluorometil-pirazol-

1-il)-piridina;

2-[5-(3-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-benzotiazol;

3-Difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

5-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-pirimidina;

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[4-metil-3-trifluorometil-5-(2-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-piridina;

2-(5-Difluorometil-3-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(4-metil-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-naftalen-1-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

1-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-6-metoxi-3-trifluorometil-1,4-dihidro-indeno[1,2]pirazol;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Cloro-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

Ácido 1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico;

Ácido 4-cloro-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico;

5-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-difluorometil-pirazol-1-il)-2-metanosulfonil-piridina;

5-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-2-metanosulfonil-piridina;

5-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

52

2-Metanosulfonil-5-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,5-Dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-(Cloro-difluoro-metil)-5-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[5-(3-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-piperidin-1-il-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[5-(4-isobutil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

1-Etil-5-[2-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metil-1H-benzoimidazol;

5-Metanosulfonil-2-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-fluoro-fenil)-pirazoo-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metil-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

Éster metílico de ácido 1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico;

5-Metanosulfonil-2-(5-p-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metil-benzonitrilo;

2-[5-(4-Bromo-3-metil-fenil)-4-etil-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-Cloro-4-[2-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenol;

5-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirimidina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-pirimidina;

5-Metanosulfonil-2-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirimidina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-pirimidina;

6-Metanosulfonil-3-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazina;

3-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-6-metanosulfonil-[1,2,4]triazina;

6-Metanosulfonil-3-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazina; y

6-Metanosulfonil-3-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-[1,2,4]triazina.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un proceso seleccionado del grupo constituido por artritis (incluidas la osteoartritis, la enfermedad degenerativa de las articulaciones, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, el lupus eritematoso sistémico, la artritis juvenil y la artritis reumatoide), fiebre (incluidas las fiebres reumáticas y la fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer (tal como cáncer de tumores sólidos, incluidos el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata; enfermedades malignas hematopoyéticas, incluidas las leucemias y los linfomas; la enfermedad de Hodgkin; la anemia aplásica,

el cáncer de piel y la poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluida la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma aórtico (incluidos el aneurisma aórtico abdominal y el aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas (agudas y crónicas), enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluidos el dolor de espalda lumbar y cervical, el dolor de cabeza y el dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel (tales como la psoriasis, el eczema, la escleroderma y la dermatitis), miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluidas las diabetes de tipo I y II, y la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia (tales como SIDA en seres humanos y FLV y FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas (tales como la enfermedad de Lima, Erliquiosis), enfermedades protozoicas (tales como la malaria, la giardia y la coccidia), trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado), y choque séptico en mamíferos, especialmente seres humanos, gatos, animales de ganado o perros, que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables eficaces en dicho tratamiento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o proceso que se puede tratar inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, animal de ganado o perro, que comprende una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un método para tratar un proceso seleccionado del grupo formado por artritis (incluidas la osteoartritis, la enfermedad degenerativa de las articulaciones, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, el lupus eritematosos sistémico, la artritis juvenil y la artritis reumatoide), fiebre (incluidas las fiebres reumáticas y la fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer (tal como cáncer de tumores sólidos, incluidos el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata; enfermedades malignas hematopoyéticas, incluidas las leucemias y los linfomas; la enfermedad de Hodgkin; la anemia aplásica, el cáncer de piel y la poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluida la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma aórtico (incluidos el aneurisma aórtico abdominal y el aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas (agudas y crónicas), enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluidos el dolor de espalda lumbar y cervical, el dolor de cabeza y el dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel (tales como la psoriasis, el eczema, la escleroderma y la dermatitis), miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluidas las diabetes de tipo I y II, y la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia (tales

como SIDA en seres humanos y FLV y FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas (tales como la enfermedad de Lima, Erliquiosis), enfermedades protozoicas (tales como la malaria, la giardia y la coccidia), trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado), y choque séptico en mamíferos, especialmente seres humanos, gatos, animales de ganado o perros, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para tratar dicho proceso.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad o proceso que puede ser tratado o prevenido inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, animal de ganado o perro, que comprende administrar a un mamífero que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también se refiere a un método o una composición farmacéutica para tratar procesos y enfermedades inflamatorios, que comprende administrar un compuesto de fórmula I de esta invención o su sal a un mamífero, incluido un ser humano, un gato, un animal de ganado o un perro, donde dichos procesos y enfermedades inflamatorias son los que se han definido aquí anteriormente, y dicho compuesto inhibidor se utiliza en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos en las siguientes condiciones:

A.) cuando una articulación ha sufrido una importante inflamación y al mismo tiempo ha sido infectada por bacterias, hongos, protozoos y/o virus, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoicos y/o antivíricos;

B.) cuando se desea un tratamiento múltiple de dolor e inflamación, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo constituido esencialmente por:

(1) AINES;

(2) antagonistas del receptor H_1;

(3) antagonistas de los receptores B_1 y B_2 de la quinina;

(4) inhibidores de la prostaglandina seleccionados del grupo formado

por los antagonistas de los receptores PGD, PGF, PGI_2 y PGE;

(5) inhibidores de tromboxano A_2 (TXA_2);

(6) inhibidores de 5, 12 y 15 lipoxigenasa;

(7) inhibidores de los leucotrienos LTC_4, LTD_4/LTE_4 y LTB_4;

(8) antagonistas del receptor PAF;

(9) oro en forma de un grupo aurotio junto con uno o más grupos hidrofílicos;

(10) agentes inmunosupresores seleccionados del grupo constituido por ciclosporina, azatioprina y metotrexato;

(11) glucocorticoides anti-inflamatorios;

(12) penicilamina;

(13) hidroxicloroquina;

(14) agentes contra la gota, entre ellos colchicina; inhibidores de xantina-oxidasa incluido el alopurinol; y agentes uricosúricos seleccionados entre probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona;

C.) cuando están siendo tratados mamíferos de más edad para enfermedades procesos, síndromes y síntomas encontrados en mamíferos geriátricos, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo constituido esencialmente por:

(1) agentes terapéuticos para mejorar la cognición destinados a contrarrestar la pérdida y el deterioro de la memoria;

(2) agentes anti-hipertensivos y otros fármacos cardiovasculares destinados a neutralizar las consecuencias de la aterosclerosis, la hipertensión, la isquemia de miocardio, la angina, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados del grupo constituido por:

a. diuréticos;

b. vasodilatadores;

c. antagonistas del receptor β-adrenérgico;

d. inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina-II (inhibidores de ECA), a solas u opcionalmente juntos con inhibidores de endopeptidasa neutra;

e. antagonistas del receptor II de la angiotensina;

f. inhibidores de renina;

g. bloqueadores de los canales del calcio:

h. agentes simpatolíticos;

i. agonistas α_2-adrenérgicos;

j. agonistas del receptor α-adrenérgico; y

k. inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (anti-hipercolesterolémicos);

(3) agentes antineoplásicos seleccionados entre:

a. fármacos antimitóticos seleccionados entre:

i. alcaloides de la vinca seleccionados entre:

[1] vinblastina; y

[2] vincristina;

(4) secretagogos de la hormona del crecimiento;

(5) analgésicos fuertes;

(6) anestésicos locales y sistémicos; y

(7) antagonistas del receptor H_2, inhibidores de la bomba de protones y otros agentes gastroprotectores.

El término "tratar", tal como se utiliza aquí, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir la enfermedad o el proceso al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad o proceso. El término "tratamiento", tal como se utiliza aquí, se refiere a la acción de tratar, entendiéndose por "tratar" lo que se ha definido justamente arriba.

La expresión "animales de ganado" como se utiliza aquí, se refiere a cuadrúpedos domesticados, incluyendo los que se crían para obtener carne y diversos subproductos, p.ej., un animal bovino incluyendo ganado vacuno y otros miembros del género *Bos*, un animal porcino incluyendo los cerdos domésticos y otros miembros del género *Sus*, un animal ovino incluyendo las ovejas y otros miembros del género *Ovis*, cabras domésticas y otros miembros del género *Capra*, cuadrúpedos domesticados que se crían para labores especializadas tales como el uso como bestia de carga, por ejemplo un animal equino incluyendo los caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género *Equus*, o para trabajo de búsqueda y vigilancia, por ejemplo un animal canino, incluyendo los perros domésticos y otros miembros del género *Canis*; y cuadrúpedos domesticados que se crían principalmente para fines de recreo, p.ej. los miembros de *Equus* y *Canis*, así como un animal felino incluyendo los gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género *Felis*.

"Animales de compañía", como se utiliza aquí, se refiere a gatos y perros.

En el sentido utilizado aquí, el término "perro(s)" denota cualquier miembro de la especie *Canis familiaris* de la que existe un gran número de razas diferentes. Aunque las determinaciones de actividad biológica en laboratorio pueden haber sido llevadas a cabo utilizando una raza particular, se considera que los compuestos inhibidores de la presente invención tendrán utilidad para tratar dolor e inflamación en cualquiera de estas numerosas razas. Los perros representan una clase particularmente preferida de pacientes ya que son bien conocidos por ser muy susceptibles a los procesos inflamatorios crónicos tales como osteoartritis y enfermedad degenerativa de las articulaciones, que en los perros suele deberse a una serie de enfermedades padecidas durante el crecimiento, por ejemplo, displasia de cadera y osteocondrosis, así como a lesiones traumáticas en las articulaciones. Los AINES convencionales, si se utilizan en terapia canina, tienen el potencial de producir serias reacciones gastrointestinales adversas y otras reacciones adversas, entre ellas la toxicidad para el hígado y el riñón. Los efectos gastrointestinales tales como ulceraciones individuales o múltiples, incluídas la perforación y la hemorragia de esófago, estómago, duodeno o intestino grueso o delgado, son normalmente debilitantes, pero pueden ser con frecuencia graves o incluso fatales.

La expresión "tratar los trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado)" como se utiliza aquí se refiere al uso de los inhibidores de COX-2 de la invención en mamíferos, preferiblemente en animales de ganadería (vacas, cerdos, ovejas, cabras o caballos), durante el ciclo estral para regular el momento del comienzo del estro al bloquear la señal uterina que conduce a la lisis del cuerpo lúteo, es decir las prostaglandinas de la serie F, eliminando después la inhibición cuando se desea el comienzo de estro. Hay casos en los que es útil regular o sincronizar el momento del estro, especialmente cuando se va a realizar una inseminación artificial o una transferencia de embriones. Dicho uso también incluye mejorar el porcentaje de supervivencia de embriones en animales de ganadería gestantes. El bloqueo de la liberación de prostaglandina de la serie F puede tener varias acciones beneficiosas, entre ellas la disminución de las contracciones uterinas, la mejora del riego sanguíneo útero-placentario, facilitar el reconocimiento del estado de gestación, y postponer la lisis de cuerpo lúteo al momento en el que habría ocurrido el estro si el animal no estuviera gestando (alrededor del día 21 de gestación). Dicho tratamiento también anula los efectos de las agresiones externas sobre la reproducción. Por ejemplo, las disminuciones en la fertilidad causadas por un calor excesivo, un balance negativo de

energía y otros tipos de agresiones que tienen un componente mediado por COX-2, como el aborto inducido por agresiones tales como calor, transporte, mezclamiento, palpación, infección, etc. Dicho tratamiento también es útil para regular el momento del parto, que está acompañado por la liberación de prostaglandinas de la serie F, lo que conduce a la lisis del cuerpo lúteo. La inhibición de COX-2 bloquearía el comienzo de un parto prematuro en animales de ganado, dejando tiempo para que la descendencia madure antes del nacimiento. También hay casos en los que el poder regular el momento del parto es una herramienta útil para la gestión de los animales gestantes.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula I, salvo en el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo los que incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o substratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir ^{3}H, y marcados con carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente preferidos debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* incrementada o necesidades disminuidas de dosificación y, por tanto, puede preferirse en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I de esta invención y sus profármacos pueden prepararse en general llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y las Preparaciones que se incluyen más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente y fácilmente asequible.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de Fórmula I. Esta invención también abarca métodos de

tratamiento o prevención de enfermeades que se pueden tratar o prevenir por la inhibición selectiva de COX-2, que comprende administrar profármacos de los compuestos de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I que tienen grupos amino libre, amido, hidroxi, éster de ácido carboxílico, sulfonamida o carboxílico (especialmente alquil-S- y alquil-(S = O)-) se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p.ej., dos, tres o cuatro) restos de aminoácido que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos, liberan los grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico de compuestos de Fórmula I. Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que hay carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de Fórmula I a través de la cadena lateral carbonada que contiene carbonilo del profármaco. Los profármacos también incluyen grupos metabólicamente lábiles tales como éteres, acetatos, mercaptanos y sulfóxidos.

Cualquier experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una gama diversa de enfermedades. Cualquier experto en la técnica apreciará también que cuando se utilicen los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención pueden combinarse con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes tales como inhibidores de TNF-α, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel®), una dosis baja de metotrexato, lefunimida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro por vía oral o parenteral.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser utilizados en combinación incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroidales clásicos (denominados en lo sucesivo AINES) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno,

fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticoesteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgan y synvisc.

El ingrediente activo de la presente invención se puede administrar en combinación con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo constituido esencialmente por las clases de tales inhibidores y sus ejemplos, que incluyen inhibidores de metaloproteinasa de la matriz, inhibidores de agrecanasa, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores del procesamiento y la liberación de IL-1, ILra, antagonistas del receptor H_1; antagonistas de los receptores B_1 y B_2 de la quinina; inhibidores de la prostaglandina tales como antagonistas de los receptores PGD, PGF, PGI_2 y PGE; inhibidores de tromboxano A_2 (TXA_2); inhibidores de 5 y 12 lipoxigenasa; inhibidores de los leucotrienos LTC_4, LTD_4/LTE_4 y LTB_4; antagonistas del receptor PAF; oro en forma de un grupo aurotio junto con varios grupos hidrofílicos; agentes inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina, azatioprina y metotrexato; glucocorticoides antiinflamatorios; penicilamina; hidroxicloroquina; agentes contra la gota, por ejemplo colchicina; inhibidores de xantina-oxidasa por ejemplo alopurinol; y agentes uricosúricos por ejemplo probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes anti-cancerosos tales como endostatina y angiostatina o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposido, taxol, taxotero y alcaloides tales como vincristina, y antimetabolitos tales como metotrexato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con fármacos anti-hipertensivos y otros fármacos cardiovasculares destinados a compensar las consecuencias de la aterosclerosis, incluida la hipertensión, la isquemia miocárdica incluída la angina, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados entre vasodilatadores tales como hidralazina, antagonistas de los receptores β-adrenérgicos tales como propranolol, bloqueantes de los canales del calcio tales como nifedipina, agonistas α_2-adrenérgicos tales como clonidina, agonistas de los receptores α-adrenérgicos tales como prazosina, e inhibidores de HMG-CoA-reductasa (anti-hipercolesterolémicos) tales

como lovastatina o atorvastatina.

El ingrediente activo de la presente invención también se puede administrar en combinación con uno o más agentes antibióticos, antifúngicos, antiprotozoicos, antivíricos o agentes terapéuticos similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes que actúan sobre el CNS tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como L-dopa, requip, mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal) y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes contra la osteoporosis tales como roloxifeno, laxofoxifeno, droloxifeno o fosomax y agentes inumunosupresores tales como FK-506 y rapamicina.

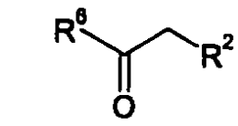
La presente invención también se refiere a la formación de los agentes activos de la presente invención a solas o con uno o más de otros agentes terapéuticos que van a formar la combinación deseada, incluido el caso en que dichos fármacos diferentes tienen semividas variables, creando formas de liberación controlada de dichos fármacos con diferentes tiempos de liberación, lo que consigue una dosificación relativamente uniforme; o, en el caso de pacientes no humanos, una forma de dosificación mediante alimentos medicados en el que dichos fármacos utilizados en la combinación estén presentes conjuntamente en mezcla en dicha composición de alimentos. Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona la co-administración en la que la combinación de los fármacos se consigue por la administración simultánea de dichos fármacos que se van a administrar en combinación; incluída la co-administración por medio de diferentes formas de dosificación y rutas de administración; el uso de combinaciones de acuerdo con pautas de dosificación diferentes pero regulares y continuas, con lo que los niveles plasmáticos deseados de dichos fármacos implicados se mantienen en el paciente que se está tratando, incluso aunque los fármacos individuales que componen dicha combinación no se estén administrando a dicho paciente simultáneamente.

64

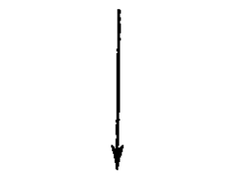
Descripción detallada de la invención

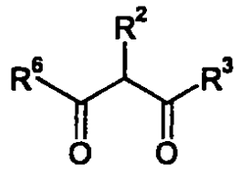
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción y la explicación correspondiente. Salvo indicación en contrario, R^2 a R^8, **A**, **X** y **m** en los Esquemas de reacción y en las explicaciones subsiguientes son los que se han definido anteriormente.

ESQUEMA 1



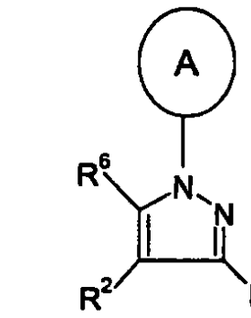
III





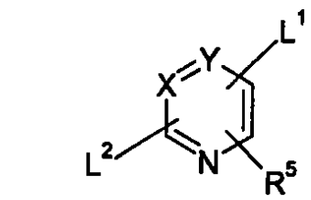
II



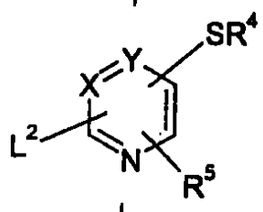


I

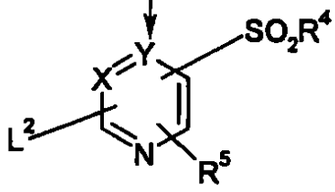
ESQUEMA 2



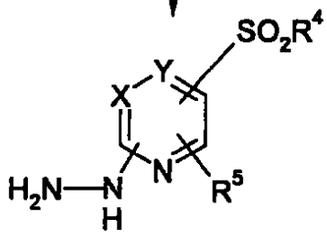
VIII



VII

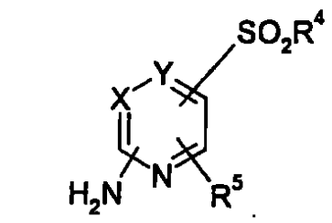


VI

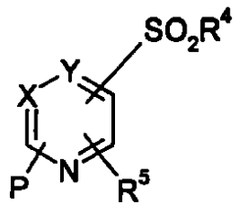


V

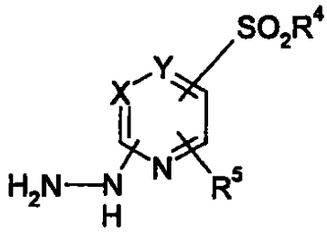
ESQUEMA 3



IX

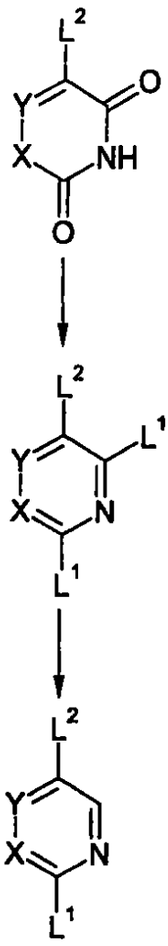


X



V

ESQUEMA 4

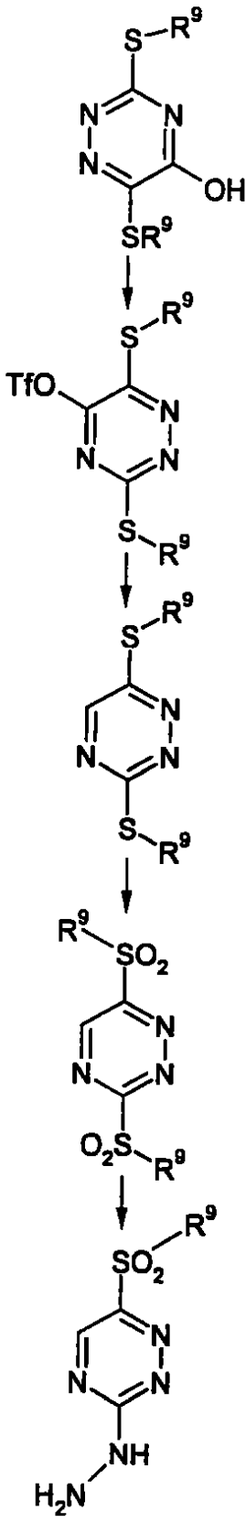


XII

XIII

XIV

ESQUEMA 5



XVIII

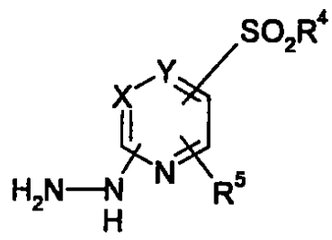
XVII

XVI

XV

V'

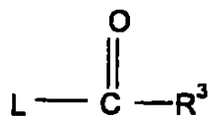
El Esquema 1 ilustra un método para sintetizar compuestos de Fórmula I. Con referencia al Esquema 1, un compuesto de Fórmula I se prepara a partir de un compuesto de Fórmula II por reacción con un compuesto de fórmula



V

en condiciones ácidas, neutras o básicas, preferiblemente en presencia de ácido o de la sal del ácido del compuesto de Fórmula V en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como etanol, trifluoroetanol, metanol, propanol, isopropanol o butanol; dimetil-sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), benceno, tolueno o cloroformo, preferiblemente un alcohol, lo más preferiblemente etanol o isopropanol. Los ácidos preferidos son ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroácetico, ácido p-toluenosulfónico y ácido sulfúrico. Por lo general, esta reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente aproximadamente a la temperatura de reflujo del disolvente polar.

El compuesto de Fórmula II se prepara a partir de un compuesto de Fórmula III por reacción con un compuesto de la fórmula



IV

donde L es un grupo saliente, en presencia de un base y un disolvente. Los reactivos adecuados de Fórmula IV incluyen ésteres o equivalentes de los ésteres tales como acilimidazol, dialquilamida, dialquilacetal, haluros y tioésteres, preferiblemente acilimidazol. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), hidruro de sodio (NaH), metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, diisopropil-amiduro de litio, pirrolidina y piperidina, preferiblemente metóxido

de sodio. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente tal como un dialquil-éter (preferiblemente dimetoxietano), tetrahidrofurano (THF), metanol, diclorometano, metil-terc-butil-éter, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) o DMSO, preferiblemente dimetoxietano. Las temperaturas de reacción pueden variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

Los compuestos de Fórmula III están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuetos de Fórmula III se pueden preparar por los métodos descritos en Aust. J. Chem., 1977, *30*, 229 y Heterocycles, 1990, *31*, 1951, cuyos métodos se incorporan aquí como referencia. El pirazol regio isómero (Ia') también puede prepararse a partir de la correspondiente 1,3-dicetona y de una heteroaril-hidrazina apropiada de acuerdo con otros métodos bien conocidos en la técnica.

El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula V en un procedimiento de varias etapas a partir de compuestos de Fórmula VIII, en la que L^1 y L^2 son grupos salientes tales como halógeno. Con referencia al Esquema 2, los compuestos de Fórmula V se preparan a partir de compuestos de Fórmula VI por reacción con hidrazina (preferiblemente anhidra) en presencia de un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como etanol, metanol, propanol o butanol; dimetil-sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol y lo más preferiblemente etanol. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente en torno a la temperatura de reflujo del disolvente polar. Preferiblemente el producto se aísla como una sal, tal como la sal de hidrobromuro o de hidrocloruro. Se prefiere la sal de hidrocloruro.

El compuesto de Fórmula VI se prepara a partir de un compuesto de Fórmula VII por reacción con un reactivo oxidante en presencia de un disolvente. Los oxidantes adecuados incluyen ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, perborato de sodio, u Oxone®. Los disolventes adecuados o mezclas de disolventes adecuados incluyen metanol-agua, dioxano-agua, tetrahidrofurano-agua, cloruro de metileno o cloroformo, preferiblemente metanol-agua. Las temperaturas adecuadas para dicha reacción varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente la temperatura puede variar de aproximadamente 20°C a aproximada-

mente 25°C (es decir temperatura ambiente). La reacción es completa al cabo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 16 horas.

El compuesto de Fórmula VII se prepara a partir de un compuesto de Fórmula VIII por una reacción de sustitución nucleofílica utilizando un reactivo nucleofílico que contiene azufre, tal como un alquiltiol, sulfuro de dialquilo, sulfonato de alquilo, tioalcóxido de sodio o tioalcóxido de potasio, en presencia o ausencia de una base y en un disolvente polar. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, trietilamina; alquil-litios tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; y diisopropil-amiduro de litio, y los disolventes adecuados incluyen éteres tales como dimetil-éter; alcanoles tales como metanol, etanol y terc-butanol; una mezcla de un alcanol y agua; THF: benceno; tolueno; xileno; DMF; DMSO; dioxano y 1,2-dimetoxietano. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a 200°C y durante un tiempo de aproximadamente 1 minuto a 1 día.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula V también se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula IX por nitrosación seguido de reducción como se ilustra en el Esquema 3. Con referencia al Esquema 3, un compuesto de Fórmula V se prepara haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula X, en la que P es -NH-NO ó $-N{\equiv}N^+$, con un agente reductor o por hidrogenación catalítica en un disolvente inerte. Los agentes reductores adecuados incluyen los haluros de metales tales como $TiCl_3$, $SnCl_2$, polvo de zinc-ácido acético, sodio-etanol, sodio-amoníaco acuoso, hidruro de litio y aluminio y similares. La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo utilizando un catalizador tal como paladio sobre carbono (Pd/C), sobre sobre sulfato de bario ($Pd/BaSO_4$), platino sobre carbono (Pt/C), o tris(tifenilfosfina)-cloruro de rodio (catalizador de Wilkinson), en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, THF, dioxano o acetato de etilo a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas y a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C. Se prefieren las siguientes condiciones: Pd sobre carbono, metanol a 25°C y 3,5 kg/cm^2 de presión de gas hidrógeno. Este método también proporciona la introducción de isótopos de hidrógeno (es decir deuterio o tritio) utilizando $^2H_2$ ó $^3H_2$ en vez de $^1H_2$ en el procedimiento anterior. Los compuestos de Fórmula V así obtenidos se pueden aislar como una sal de adición de ácido tal como el hidrocloruro.

Un compuesto de Fórmula X, donde P es -NH-NO ó $-N{\equiv}N^+$, puede

prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula IX con un reactivo adecuado. Los reactivos típicos incluyen nitrito de sodio en un medio acuoso (p.ej. ácido clorhídrico en agua); otros incluyen cloruro de nitrosilo, óxidos de nitrógeno y éteres de nitrilo. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a aproximadamente 0°C y durante aproximadamente 1 minuto a 10 horas.

Los compuestos de Fórmula IX están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica (p.ej., F. Walker y col., J. Chem. Soc. 1939, 1948).

Los compuestos de Fórmula V también se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos descritos en *Collection Czechoslov. Chem. Common.* Vol. 37, pág. 1721, 1972 por J. Vavrina y col.

El Esquema 4 ilustra los métodos de preparación para sintetizar compuestos de Fórmula XIV (es decir compuestos de pirimidina de Fórmula VIII que se pueden utilizar en el Esquema 2) en la que **X** e **Y** son independientemente NH o CR^8; y tanto L^1 como L^2 son grupos salientes. Con referencia al Esquema 4, un compuesto dicetónico de Fórmula XII se puede someter a reacción de sustitución para introducir L^1 y dar el compuesto de Fórmula XIII, seguida de reducción para dar el compuesto de Fórmula XIV. Un grupo saliente típico es halógeno, que se puede introducir por halogenación de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la cloración de un compuesto de Fórmula XII se puede llevar a cabo utilizando un reactivo clorante tal como una cantidad en exceso de cloruro de fosforilo en presencia o ausencia de una base tal como N,N-dietilanilina. Esta reacción se puede llevar a cabo típicamente a reflujo y durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 10 horas. La reducción subsiguiente se puede llevar a cabo utilizando un reactivo reductor tal como un catalizador metálico en presencia de una base, en un disolvente inerte a la reacción de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo típicamente utilizando polvo de zinc en presencia de amoníaco en un disolvente inerte a la reacción tal como benceno y a temperatura aproximadamente ambiental durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1 día. Los compuestos de Fórmula XIV así obtenidos se pueden someter a las reacciones ilustradas en el Esquema 2.

Los compuestos de Fórmula XII están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase por ejemplo Pharmazie, 17, 135 (1961), Pharmazie, 17, 209 (1962) y J.O.C., 63, 6329

(1998).

El Esquema 5 ilustra los métodos para preparar compuestos de Fórmula V', en la que R^9 es alquilo, que se pueden convertir en compuestos de Fórmula I de acuerdo con el Esquema 1. Con referencia al Esquema 5, un compuesto de Fórmula V' se prepara a partir de un compuesto de Fórmula XV por reacción con hidrazina en un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como etanol, metanol, propanol o butanol; dimetil-sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol, y lo más preferiblemente etanol. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente aproximadamente a la temperatura de reflujo del disolvente polar. Preferiblemente el producto se aísla como una sal, tal como una sal de hidrobromuro o de hidrocloruro. Se prefiere la sal de hidrocloruro.

El compuesto de Fórmula XV se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula XVI por reacción con un reactivo oxidante en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados o las mezclas de disolventes adecuados incluyen metanol-agua, dioxano-agua, tetrahidrofurano-agua, cloruro de metileno o cloroformo (preferiblemente metanol-agua). Las temperaturas adecuadas para dicha reacción varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente la temperatura puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C (es decir temperatura ambiente). La reacción es completa en el espacio de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente en torno a 16 horas.

El compuesto de Fórmula XVI se preparar a partir de un compuesto de Fórmula XVII por reacción con un reactivo de tipo hidruro en un disolvente. Los reactivos de tipo hidruro adecuados incluyen borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio. Los disolventes adecuados incluyen éter, THF, dimetilformamida, preferiblemente éter. La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente en torno a 0°C. La reacción se efectúa durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas.

El compuesto de Fórmula XVII, en el que Tf es un grupo saliente tal como CF_3-SO_2, se prepara a partir de un compuesto de Fórmula XVIII por reacción con un reactivo activante en presencia de una base. Los agentes activantes adecuados incluyen anhídrido tríflico u oxicloruro de fósforo. Los disolventes adecuados incluyen

piridina. La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas.

El compuesto de Fórmula XVIII se puede preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica tales como los descritos en *J. Org. Chem.*, Vol. 63, pag. 6329 (1998).

Otros métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I son bien conocidos por los expertos en la técnica tales como los descritos en Heterocycles, 31, 1041 (1990). Los compuestos de Fórmula I también se pueden sintetizar utilizando el método de Kharash, Negishi, Stille, o Suzuki y col., que son bien conocidos en la ténica. En general, los compuestos arílicos/heteroarílicos se sintetizan por diversas reacciones de acoplamiento cruzado catalítico a partir de haluros o triflatos de arilo/heteroarilo y reactivos de aril/heteroaril-metal, [por ejemplo reactivo de Grignard (la denominada reacción de Kharasch), reactivo de aril/heteroaril-zinc (la denominada reacción de Negishi), reactivo de aril/heteroaril-estaño (la denominada reacción de Stille), reactivo de aril-boro (la denominada reacción de Suzuki), reactivo de aril/heteroaril-sililo, etc. (véase por ejemplo S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303)].

Salvo indicación específica en contrario, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se efectuarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión atmosférica (en torno a una atmósfera).

Los expertos en la técnica apreciarán que los Esquemas anteriores describen métodos generales para preparar los compuestos de la invención. Los compuestos específicos de Fórmula I pueden poseer grupos funcionales sensibles que requieran de grupos protectores cuando se preparan con los intermedios descritos. Ejemplos de grupos protectores adecuados se pueden encontrar en T.W. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2ª edición, Nueva York, 1991.

Los compuestos de Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia gama de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de Fórmula I a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal

farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto en forma de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y subsiguientemente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos en forma de base de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto en forma de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras una cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de Fórmula I que tambien tienen naturaleza ácida, por ejemplo donde **A** o R^6 incluyen un COOH o tetrazol u otro resto ácido, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de esta sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos y particularmente, las sales de sodio o potasio. Estas sales se preparan todas ellas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquéllas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos descritos aquí de Fórmula I. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente por tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y posterior evaporación de la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y evaporando después la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso,

preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar la terminación de la reacción y unos rendimientos máximos de los productos.

MÉTODOS PARA EVALUAR ACTIVIDADES BIOLÓGICAS

La actividad de los compuestos de Fórmula I de la presente invención se demostró por los siguientes ensayos.

Ensayos humanos *in vitro*

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Sangre perfiérica humana obtenida a partir de voluntarios sanos se diluyó 1/10 volúmenes con solución de citrato de sodio al 3,8%. El plasma rico en plaquetas obtenido inmediatamente se lavó con cloruro de sodio 0,14 M que contenía Tris-HCl 12mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Después, las plaquetas se lavaron con tampón para plaquetas (tampón de Hanks (exento de Ca) que contenía 0,2% de BSA y HEPES 20 mM). Finalmente, las plaquetas humanas lavadas (HWP) se suspendieron en tampón para plaquetas a la concentración de 2,85 x 10^8 células/ml y se guardaron a temperatura ambiente hasta su uso. La suspensión HWP (alícuotas de 70 µl, 2,0 x 10^7 células/ml) se puso en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se añadieron alícuotas de 10 µl de cloruro de calcio 12,6 mM. Las plaquetas se incubaron con A23187 (final 10 µM, Sigma) con compuesto de ensayo (0,1-100 µM) disuelto en DMSO (concentración final; menor que 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se detuvo por adición de EDTA (final 7,7 mM) y el TxB2 en el sobrenadante se cuantificó utilizando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas

El ensayo de COX-2 basado en células humanas se llevó a cabo como se ha descrito previamente (Moore y col., *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Células endoteliales obtenidas de la vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) confluentes situadas en una placa de fondo plano de 96 pocillos se lavaron con 80 ml de RPMI1640 que contenía 2% de FBS y se incubaron con hIL-1β (concentración final 300 U/ml,. R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después de lavar, las HUVEC activadas se

incubaron con compuesto de ensayo (concentración final; 0,1 nM-1μM), disuelto en DMSO (concentración final; menor que 0,01%) a 37°C durante 20 minutos y se estimularon con A23187 (concentración final 30 mM) en tampón de Hanks que contenía 0,2% de BSA, HEPES 20 mM a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, un metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante se cuantificó utilizando un método de radioinmunoensayo (anticuerpo; Preseptive Diagnostics, SPA; Amersham).

Ensayos caninos in vitro

Los siguientes ensayos de COX-1 y COX-2 basados en células caninas se han dado a conocer en Ricketts y col., Evaluation of Selective Inhibition of Canine Cyclooxigenase 1 y 2 por Carprofen and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, American Journal of Veterinary Research, 59 (11), 1441-1446.

Protocolo para la evaluación de actividad COX-1 canina

Los fármacos utilizados como compuestos de ensayo se solubilizaron y diluyeron el día antes de efectuar el ensayo con 0,1 ml de DMSO/0,9 ml de solución de sales equilibradas de Hanks (HBSS), y se almacenaron durante una noche a 4°C. El día en que se llevó a cabo el ensayo, se extrajo sangre citrada de un perro donante, se centrifugó a 190 x g durante 25 minutos a temperatura ambiente y luego el plasma rico en plaquetas resultante se transfirió a un nuevo tubo para otros procedimientos. Las plaquetas se lavaron por centrifugación a 1.500 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las plaquetas se lavaron con un tampón para plaquetas que comprendía tampón de Hanks (exento de Ca) con 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA) y HEPES 20 mM. Luego se ajustaron las muestras de plaquetas a $1,5 \times 10^7$/ml, después de lo cual se añadieron 50 μl de ionóforo de calcio (A23187) junto con una solución de cloruro de calcio a 50 μl de las diluciones de fármacos utilizados como compuestos de ensayo en placas para producir concentraciones finales de A23187 1,7 μM y Ca 1,26 mM. Después, se añadieron 100 μl de plaquetas lavadas caninas y las muestras se incubaron a 37°C durante 15 minutos, después de lo cual la reacción se detuvo por adición de 20 μl de EDTA 77 mM. Luego, las placas se centrifugaron a 2.000 x g durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual 50 μl del sobrenadante se ensayaron para determinar tromboxano B_2 (TXB_2) por inmunoensayo enzimático (EIA). Se calcularon los pg/ml de TXB_2 a partir de la línea patrón incluída en cada placa, por lo que fue posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-1 y

los valores de CI_{50} para los fármacos utilizados como compuestos de ensayo.

Protocolo para la evaluación de actividad COX-2 canina

Se utilizó una línea celular de histocitoma canino (similar a macrófagos) de la American Type Culture Collection designada DH82, para poner en práctica el protocolo de la evaluación de la actividad de inhibición de COX-2 de diversos fármacos utilizados como compuestos de ensayo. Se añadieron a los matraces que contenían estas células 10 µg/ml de LPS, después de lo cual los cultivos en matraces se incubaron durante una noche. En este ensayo de COX-2 se utilizaron las mismas diluciones de los fármacos utilizados como compuestos de ensayo que se describieron antes para el protocolo de COX-1 y se prepararon el día antes del ensayo. Las células se recogieron de los matraces de cultivo rascando las paredes y se transfirieron con medio mínimo de Eagle combinado con 1% de suero bovino fetal, se centrifugaron a 1.500 rpm durante 2 minutos y se ajustaron a una concentración de $3,2 \times 10^5$ células/ml. A 50 µl de la dilución del fármaco de ensayo se añadieron 50 µl de ácido araquidónico en MEM para dar una concentración final de 10 µM, y se añadieron también 100 µl de suspensión de células para dar una concentración final de $1,6 \times 10^5$ células/ml. Las suspensiones de muestra de ensayo se incubaron durante 1 hora y después se centrifugaron a 1.000 rpm durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual se suministraron alícuotas de 50 µl de cada muestra de fármaco de ensayo a placas de EIA. El EIA se realizó para prostaglandina E_2 (PGE_2) y la concentración en pg/ml de PGE_2 se calculó a partir de la línea patrón incluída en cada placa. A partir de estos datos fue posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-2 y los valores de CI_{50} para los fármacos utilizados como compuestos de ensayo. Se realizaron investigaciones repetidas de inhibición de COX-1 y COX-2 en el curso de varios meses. Los resultados se promedian y se calcula un solo cociente COX-1:COX-2.

Los ensayos hematológicos completos para determinar COX-1 y COX-2 son conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en C. Brideau y col., A Human Whole Blood Assay for Clinical Evaluation of Biochemical Efficacy of Cyclooxigenase Inhibitors, *Inflammation Research*, vol. 45, págs. 68-74 (1996). Estos métodos se pueden aplicar con sangre felina, canina o humana según sea necesario.

Ensayos in vivo

Edema de pie inducido por carragenano en ratas

Ratas Sprague-Dawley machos (5 semanas de vida, Charles River, Japón) se mantuvieron en ayunas durante una noche. Utilizando un marcador, se trazó una línea por encima del tobillo en la pata trasera derecha y se midió el volumen de la pata (V0) por desplazamiento de agua utilizando un pletismómetro (Muromachi). Los animales fueron dosificados oralmente o bien con vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o con un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 g de peso corporal). Una hora más tarde, los animales fueron inyectados intradérmicamente con λ-carragenano (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544-1962; Lombardino y col., *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975) y tres horas más tarde, se midió el volumen de la pata (V3) y se calculó el incremento de volumen (V3-V0). Ya que la inhibición máxima que se puede obtener con los AINE clásicos es 60-70%, se calcularon los valores de la DE_{30}.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogénesis gástrica del compuesto de ensayo se estimó por una modificación del método convencional (Ezer y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655, 1976; Cashin y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330-336, 1977). Ratas Sprague-Dawley machos (5 semanas de vida, Charles River, Japón) mantenidas en ayunas durante una noche, se dosificaron oralmente o bien con vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 g de peso corporal). Seis horas más tarde, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se extirparon los estómagos y se inflaron con una solución de formalina al 1% (10 ml). Se abrieron los estómagos haciendo una incisión a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que mostraron al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluyendo equimosis), se calculó la incidencia de ulceración. Los animales no tuvieron acceso a agua ni a comida durante el experimento.

Determinaciones ex vivo en sangre completa canina de la inhibición de la actividad de COX-1 y COX-2

La potencia inhibidora *in vivo* de un compuesto de ensayo contra la actividad de COX-1 y COX-2 se puede evaluar utilizando un procedimiento *ex vivo* en sangre

completa canina. Tres perros fueron dosificados con 5 mg/kg del compuesto de ensayo, administrado por sonda oral en metil-celulosa al 0,5% como vehículo y tres perros permanecieron sin tratamiento. Se recogió una muestra de sangre a tiempo cero de todos los perros en el estudio antes de la dosificación, seguida por recogidas de muestras de sangre 2 y 8 horas después de la dosificación. Se prepararon tubos de ensayo que contenían 2 µl de o bien (A) ionóforo de calcio A23187 que daba una concentración final 50 µM, que estimula la producción de tromboxano B_2 (TXB_2) para determinar la actividad de COX-1; o bien de (B) lipopolisacárido (LPS) para dar una concentración final de 10 µg/ml, que estimula la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2) para determinar la actividad de COX-2. Como testigos se utilizaron tubos de ensayo con vehículo no estimulado. Se añadió una muestra de sangre de 500 µl a cada uno de los tubos de ensayo descritos anteriormente, después de lo cual se incubaron a 37°C durante 1 hora en el caso de los tubos de ensayo que contenían el ionóforo de calcio, y durante una noche en el caso de los tubos de ensayo que contenían LPS. Después de la incubación, se añadieron 10 µl de EDTA para dar una concentración final de 0,3%, con objeto de impedir la coagulación del plasma que algunas veces ocurre cuando se descongelan muestras de plamas previamente congeladas. Las muestras incubadas se centrifugaron a 4°C y la muestra de plasma resultante de ~200 µl se recogió y se guardó a -20°C en placas de 96 pocillos de polipropileno. Con objeto de determinar los puntos finales para este estudio, se utilizaron estuches de inmunoensayo enzimático (EIA), disponibles a partir de Cayman, para medir la producción de TXB_2 y PGE_2, utilizando el principio de la unión competitiva de marcador a anticuerpo y determinación de punto final por colorimetría. Las muestras de plasma se diluyeron para que se aproximaran al intervalo de las cantidades patrón que serían suministradas en un estuche de diagnóstico o investigación, es decir 1/500 para TXB_2 y 1/750 para PGE_2.

Los datos expuestos en la Tabla 2 más abajo indican cómo se calcula el porcentaje de inhibición de la actividad de COX-1 y COX-2 en base a sus valores a tiempo cero. Los datos se expresan como valores medios para el grupo de tratamiento en pg/ml de TXB_2 y PEG_2 producidos por cada muestra. La dilución en plasma no se factorizó en dichos valores de los datos.

Los datos de la Tabla 2 indican que, en esta ilustración, a la dosis de 5 mg/kg hubo una inhibición significativa de COX-2 en ambos puntos de tiempo. Los datos de la Tabla 2 indican también que a la dosis de 5 mg/kg no hubo inhibición

significativa de la actividad de COX-1 en los puntos de tiempo considerados. Por consiguiente, los datos de la Tabla 2 demuestran claramente que la concentración de dosificación de 5 mg/kg este compuesto posee una buena selectividad para COX-2.

TABLA 2

INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE COX-1 - Valores medios para los grupos					
	TXB_2 pg/ml/pocillo			Porcentaje de inhibición	
Hora	0 horas	2 horas	8 horas	2 horas	8 horas
No tratado	46	45	140	2%	0%
5 mg/kg	41	38	104	7%	0%
INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE COX-2 - Valores medios para los grupos					
	PGE_2 pg/ml/pocillo			Porcentaje de inhibición	
Hora	0 horas	2 horas	8 horas	2 horas	8 horas
No tratado	420	486	501	0%	0%
5 mg/kg	711	165	350	77%	51%

Se observa inhibición de COX cuando el porcentaje de inhibición medido es mayor que el medido para los testigos no tratados. El porcentaje de inhibición en la Tabla anterior se calcula de manera directa de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\%\ \text{de inhibición (2 horas)} = \frac{(PGE_2\ \text{a}\ t = 0) - (PGE_2\ \text{a}\ t = 2)}{(PGE_2\ \text{en}\ t = 0)}$$

Análisis de los datos

Se utilizaron paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Cencepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con compuesto de ensayo y el grupo testigo se ensayaron utilizando ANOVA. Los valores de CI_{50} (DE30) se calcularon a partir de la ecuación para el logaritmo de

la línea de regresión lineal de concentración (dosis) frente al porcentaje de inhibición.

La mayoría de los compuestos preparados en los Ejemplos Operativos que se describen aquí más adelante se ensayaron por al menos uno de los métodos descritos anteriormente y mostraron valores de CI_{50} en el intervalo de 0,001 µM a 3 µM con respecto a la inhibición de COX-2 o bien en ensayos caninos o en ensayos humanos.

La selectividad para COX-2 se puede determinar por cociente en términos de valor de CI_{50} de inhibición de COX-1 entre la inhibición de COX-2. En general, puede decirse que un compuesto que presenta un cociente de inhibición de COX-2/COX-1 mayor que 5 tiene buena selectividad para COX-2.

Los compuestos de la Fórmula I de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, anal, bucal o tópica a mamíferos (incluídos los seres humanos, perros, gatos, caballos y ganados).

En general, estos compuestos se administran lo más deseablemente a seres humanos a dosis en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg por kg de peso corporal al día, aunque necesariamente ocurrirán variaciones dependiendo del peso, el sexo y la condición del sujeto que se trata, el estado de enfermedad que se trata y la vía particular de administración elegida. Sin embargo, un nivel de dosificación que está en el intervalo de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal al día, en una dosis individual o en dosis fraccionadas, es empleado lo más deseablemente en seres humanos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Lo más deseablemente, estos compuestos se administran a dichos mamíferos no humanos, por ejemplo perros, gatos, caballos o ganado en una cantidad, expresada en mg por kg de peso corporal de dicho miembro al día, en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20,0 mg/kg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg al día, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10,0 mg/kg al día, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a solas o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, por cualquiera de las vías previamente indicadas, y tal administración puede llevarse a cabo en dosis individuales o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención se pueden administrar en una amplia gama de diferentes formas de

dosificación, es decir pueden combinarse con diversos vehículos inertes y farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos para chupar, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente endulzadas y/o aromatizadas. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración en el intervalo de 5% a 70% en peso, preferiblemente 10% a 50% en peso.

Para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dipotásico y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de cereal, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinil-pirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son muy útiles los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco para fines de prensado de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden ser empleadas como materiales de carga en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilen-glicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes endulzantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, y, si se desea también, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilen-glicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Una composición preferida para perros comprende una forma de dosificación peroral líquida ingerible seleccionada del grupo formado por una solución, suspensión, emulsión, emulsión inversa, elixir, extracto, tintura y concentrado, opcionalmente para ser añadido al agua de bebida del perro que se esté tratando. Cuanquiera de estas formas de dosificación líquidas, cuando se formula de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, o bien puede administrarse directamente al perro que se está tratando o puede añadirse al agua de bebida del perro que se está tratando. La forma

líquida concentrada, por otro lado, se formula para ser añadida primero a a una cantidad determinada de agua, de la que se puede retirar una cantidad alícuota para administrarla directamente al perro o para añadirla al agua de bebida del perro.

Una composición preferida proporciona liberación retardada sostenida y/o controlada de dicho inhibidor de COX-2 selectivo y anti-inflamatorio. Tales composiciones preferidas incluyen todas las formas de dosificación de esta clase que producen una inhibición igual o mayor que el 80% de la actividad de la isozima COX-2 y que da como resultado una concentración en plasma de dicho inhibidor de al menos 3 veces la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; todavía más preferiblemente durante al menos 16 horas; más preferiblemente incluso durante al menos 20 horas; y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas. Preferiblemente, se incluyen dentro de las formas de dosificación descritas anteriormente las que producen una inhibición ≥ 80% de la actividad de la isozima COX-2 y que da como resultado una concentración en plasma de dicho inhibidor de al menos 5 veces la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas y los más preferiblemente durante al menos 24 horas. De modo más preferible, se incluyen las formas de dosificación descritas anteriormente que producen una inhibición ≥ 90% de la actividad de la isozima COX-2 y que da como resultado una concentración en plasma de dicho inhibidor de al menos 5 veces la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto de la presente invención o bien en aceite de sésamo o de cacahuete, o en propilen-glicol acuoso. Las soluciones acuosas se tamponarán adecuadamente (preferiblemente a pH >8) si es necesario y el diluyente líquido primero se hará isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intrarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es posible administrar los compuestos de la presente invención tópicamente cuando se tratan

condiciones inflamatorias de la piel y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas clásicas.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o vaginal del ingrediente activo. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente (por ejemplo, de 10°C a 32°C) pero líquido a la temperatura rectal y fundirá en el recto o en la vagina para liberar el ingrediente activo. Tales materiales son polietilen-glicoles, manteca de cacao, supositorios y ceras.

Para administración bucal, la composición puede tener forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para administración transdérmica, se pueden preparar parches transdérmicos que se preparan de acuerdo con la tecnología de liberación de fármacos, bien conocida, que se aplican a la piel de un mamífero, preferiblemente un ser humano o un perro, que va a ser tratado, después de lo cual el agente activo en virtud de sus características de solubilidad formuladas se desplaza a través de la epidermis y penetra en las capas dérmicas de la piel donde es recogido como parte de la circulación general, proporcionando finalmente la distribución sistémica del ingrediente activo a lo largo de un período deseado y prolongado de tiempo. También se incluyen implantes que se ponen debajo de la capa epidérmica de la piel, es decir entre la epidermis y la dermis de la piel del paciente que se está tratando. Dicho implante se formulará de acuerdo con los principios conocidos y materiales utilizados corrientemente en esta tecnología de dosificación, y pueden prepararse de tal modo que proporcionen una liberación controlada, sostenida y/o retardada del ingrediente activo en la circulación sistémica del paciente. Tales implantes subepidérmicos (subcuticulares) proporcionan la misma facilidad de instalación y eficiencia de descarga que los parches transdérmicos, pero sin la limitación de estar sujetos a degradación, daño o separación accidental como consecuencia de estar expuestos en la capa superior de la piel del paciente.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos contienen descripciones detalladas de los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula (I). Estas descripciones detalladas caen

dentro del alcance de la invención y sirven para ejemplificar los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan con fines ilustrativos exclusivamente y no pretenden restringir el alcance de la presente invención.

La invención se ilustra en los siguientes Ejemplos no limitantes en los que, salvo indicación en contrario: todas las operaciones fueron realizadas a temperatura ambiental, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación de disolventes se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida con un baño mantenido a una temperatura de hasta 60°C; las reacciones fueron vigiladas por cromatografía en capa fina (tlc) y los tiempos de reacción se dan solamente con fines ilustrativos; los puntos de fusión (p.f.) dados están sin corregir (el polimorfismo puede dar como resultado diferentes puntos de fusión); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se garantizaron por al menos una de las siguientes técnicas: tlc (placas previamente revestidas con gel de sílice 60 F-254 de Merck), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (NMR) o espectroscopía infrarroja (IR). Los datos IR se obtuvieron en un FTIR 8200 (espectrómetro de SHIMAZU). Los rendimientos se dan sólo con fines ilustrativos. La cromatografía en columna instantánea se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 (malla 230-400 ASTM). Los datos espectrales de masas a baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de la cromatografía de líquidos se recogieron en un cromatógrafo de líquidos Hewlett Packard 1100/detector selectivo de masas (LC/MSD). Los análisis se realizaron en una columna Luna C-18 con dimensiones de 3,0 x 150 mm. El caudal fue de 0,425 ml/minuto de un gradiente de 50% de ácido fórmico acuoso al 0,1% y 50% de acetonitrilo hasta 100% de acetonitrilo en 15 minutos. El tipo de ionización para el detector de masas del espectrofotómetro de masas fue electropulverización a presión atmosférica en el modo de iones positivos con un voltaje del fragmentador de 50 voltios. Los datos de NMR se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JNM-LA 270 de JEOL) utilizando cloroformo deuterado (99,8% D), metanol (99,8% D) o dimetil-sulfóxido (99,9% D) como disolvente salvo indicación específica en contrario, relativo a tetrametil-silano (TMS) como referencia interna en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales utilizadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br = ancho, etc.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

THF:	tetrahidrofurano
CH_2Cl_2:	diclorometano
$NaHCO_3$:	bicarbonato de sodio
HCl:	cloruro de hidrógeno
$MgSO_4$:	sulfato de magnesio
Na_2SO_4:	sulfato de sodio
DME:	dimetoxietano
n-BuLi:	n-butil-litio
DMF:	dimetilformamida

EJEMPLO 1

2-[5-(2,3-DIHIDRO-BENZOFURAN-6-IL)-3-TRIFLUOROMETIL-PIRAZOL-1-IL]-5-METANOSULFONIL-PIRIDINA

Se añadió hidrocloruro de 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)-piridina (66 mg, 0,30 mmol) a una solución de 4,4,4-trifluoro-1-[4-(benzodihidrofur-4-il)butano-1,3-diona de la Preparación 4 (0,91 mg, 0,35mmol) en etanol (3,5 ml). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y se dejó enfriar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se sometió a purificación por cromatografía en capa fina preparativa (TLC) (placa de 1.000 µm) con diclorometano como eluyente. El producto deseado se aisló después de lavar la banda que contenía el producto con acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar 40,7 mg de un sólido blanco.

EJEMPLO 2

5-METANOSULFONIL-2-(5-FENIL-PIRAZOL-1-IL)-PIRIDINA

Se añadió hidrocloruro de 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina (105,5 mg, 0,47 mmol) a una solución de 3-fenil-2-propinal (comercialmente disponible) (73,3 mg, 0,56 mmol) en trifluroetanol (3,5 ml). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se sometió a purificación por cromatografía de capa fina preparativa (TLC) (placa de 1.000 µm) con diclorometano como eluyente. El producto deseado se aisló después de lavar la banda que contenía el producto con acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar 28 mg de un sólido blanco pálido.

EJEMPLO 3

2-[5-(2,4-DICLORO-FENIL)-3-TRIFLUOROMETOL-PIRAZOL-1-IL]-5-METANOSULFONIL-PIRIDINA

A una mezcla de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (106 mg, 4,05 mmol) y 4,4,4-trifluoro-1-(2,4-diclorofenil)-1,3-butanodiona (105 mg, 3,68 mmol) en trifluoroetanol seco (6 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 0,25 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con agua (25 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH de aproximadamente 7 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el sólido bruto. El sólido se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) para dar el producto deseado como un sólido blanco (134 mg, rendimiento 83%).

La cromatografía de líquidos dio un producto que eluía a 12,022 minutos con picos principales en el espectro de masas a 438,2, 436,2 y 400,2 UMA.

EJEMPLO 4

4,4,4-TRIFLUORO-1-CICLOHEXIL-1,3-BUTANODIONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de ciclohexilmetilcetona (2,75 g, 21,8 mmol) en DME (200 ml) se añadió trifluoroacetato de etilo (7,79 ml, 65,4 mmol) y métoxido de sodio (7,71 g, 131 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. Éste se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 2)

Se mezclaron hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (425,2 mg, 1,9 mmol) y TFA (0,44 ml, 5,7 mmol) en trifluoroetanol (15 ml) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 15 minutos. Se añadió 4,4,4-trifluoro-1-ciclohexil-1,3-butanodiona (422 mg, 1,9 mmol) en trifluoroetanol (5 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Luego

el disolvente se separó a vacío. y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea utilizando hexano:dietilamina:metanol 7:2:0,5 para dar el compuesto del título (305 mg, 43%).

EJEMPLO 5

4,4-DIFLUORO-1-CICLOHEXIL-1,3-BUTANODIONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de ciclohexilmetilcetona (2,52 g, 20 mmol) en DME (50 ml) a -20°C se añadieron difluoroacetato de etilo (7,44 g, 60 mmol) y metóxido de sodio (6,48 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,8 g, 93%). Éste se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 2)

Se mezclaron hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (448 mg, 2 mmol) y TFA (1,38 ml, 18 mmol) en trifluoroetanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 4,4-difluoro-1-ciclohexil-1,3-butanodiona (408 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 60 horas. Luego el disolvente se separó a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto se purificó por recristalización en isooctano:cloruro de metileno 3:1 para dar el compuesto del título (346 mg, 49%).

EJEMPLO 6

1-(3-CLORO-4-METOXI-FENIL)-ETANONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-etanona (1,7 g, 10 mmol) en DMF se añadieron K_2CO_3 (1,52 g, 11 mmol), solución de NaOH 2 N (5 ml) y MeI (0,68 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió otra porción de 1,24 ml de MeI y la mezcla de reacción se agitó durante

30 minutos más. Se añadió agua (50 ml), y el producto se extrajo con 200 ml de EtOAc y 100 ml de benceno. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó con $MgSO_4$, y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

4,4,4-Trifluoro-1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1,3-butanodiona (Etapa 2)

A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona (2,2 g, 12 mmol) en DME se añadieron trifluoroacetato de etilo (4,28 ml, 36 mmol) y metóxido de sodio (4,25 g, 72 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. Éste se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 3)

Se mezclaron 4,4,4-trifluoro-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (1,2 g, 4,29 mmol) e hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (1,00 g, 4,46 mmol) en etanol (60 ml), y la mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea utilizando en primer lugar una mezcla 7:3:1 de hexano/dietilamina/metanol y luego hexano al 20% en cloruro de metileno para dar el compuesto del título (570 mg, 31%).

EJEMPLO 7

1-3-METIL-4-METOXIFENIL)-ETANONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de 1-(3-metil-4-hidroxifenil)-etanona (15,02 g, 100 mmol) en MeOH se añadieron K_2CO_3 (41,5 g, 300 mmol) y MeI (28,4 g, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron

otros 56,7 g de MeI, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con 600 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml) y se secó con Na_2SO_4, y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (10,2 g, 62%).

4,4,4-Trifluoro-1-(3-metil-4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (Etapa 2)

A una solución agitada de 1-(3-metil-4-metoxifenil)etanona (3,29 g, 20 mmol) en DME se añadieron trifluoroacetato de etilo (5,68 g, 40 mmol) y metóxido de sodio (4,32 g, 80 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el producto bruto que se recristalizó en isooctano para dar el compuesto del título (3,2 g, 62%).

2-[5-(3-Metil-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 3)

Se mezclaron 4,4,4-trifluoro-1-(3-metil-4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (0,78 g, 3 mmol) e hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)-piridina (0,671 g, 3 mmol) en etanol (60 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 72 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía instantánea utilizando hexano al 40% en cloruro de metileno y luego por recristalización en isooctano/cloruro de metileno 3:1 para dar el compuesto del título (535 mg, 43%).

EJEMPLO 8

4,4,4-TRIFLUORO-1-(1-CICLOHEXENIL)-1,3-BUTANODIONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de 1-ciclohexenilmetilcetona (1 ml, 7,8 mmol) en DME (60 ml) se añadieron trifluoroacetato de etilo (2,8 ml, 23,4 mmol) y metóxido de sodio (2,2 g, 39 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 2 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. Esto se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-[5-(1-Ciclohexenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 2)

Se mezclaron hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)-piridina (128 mg, 0,54mmol) y 4,4,4,-trifluoro-1-(1-ciclohexenil)-1,3-butanodiona (100 mg, 0,45 mmol) en etanol (8 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 35 horas. Luego el disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea utilizando cloruro de metileno para dar el compuesto del título (30,6 mg, 18%).

EJEMPLO 9

5-METILSULFONIL-2-[5-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRIDINA

A una mezcla de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)-piridina (456 mg, 2,04mmol) y 4,4,-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (441 mg, 2,04 mmol) en trifluoroetanol seco (30 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (~0,5 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH ~7 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el sólido bruto. El sólido bruto se recristalizó en etanol para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco cristalino (337 mg, rendimiento 45%).

Los siguientes Ejemplos se prepararon por un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto cuando se indica. LC se refiere a tiempo de elución (minutos) en cromatografía de líquidos y MS se refiere a los picos del espectro de masas (UMA). El aparato particular y los parámetros de adquisicón de datos son los que se han definido anteriormente.

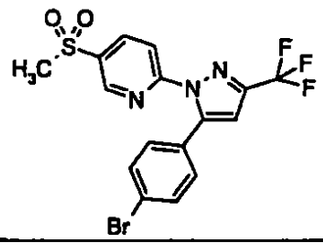
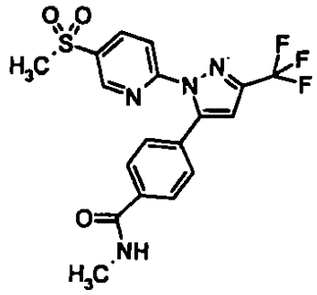
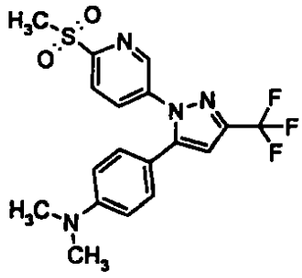
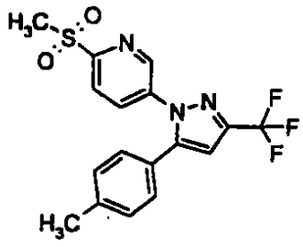
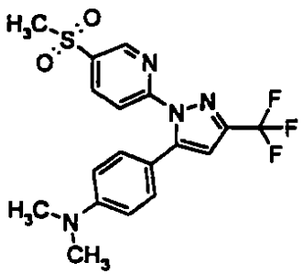
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
10		10.846	446,2 448,2
11		4.407	425.3
12		9.871	411.3
13		9.617	382.3
14		9.565	411.3

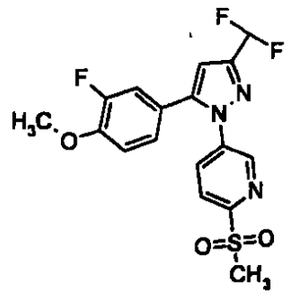
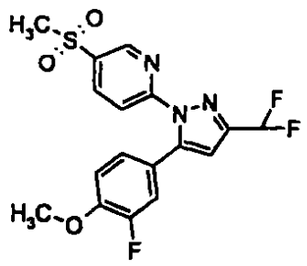
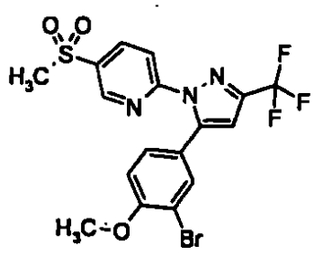
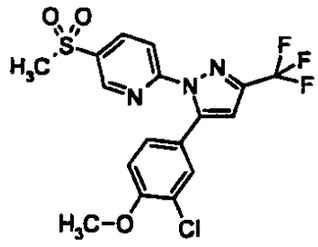
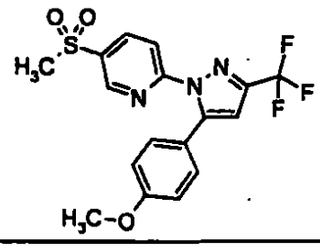
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
15		6.888	398.3
16		7.03	398.3
17		10.344	476,2 478,2
18		9.979	432.3
19		8.779	398.3

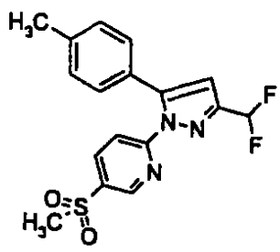
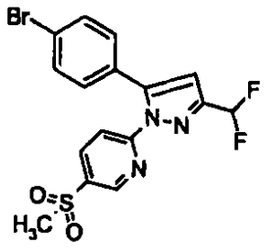
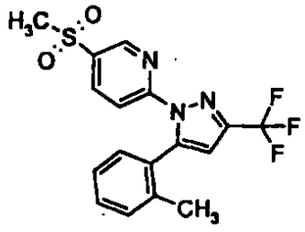
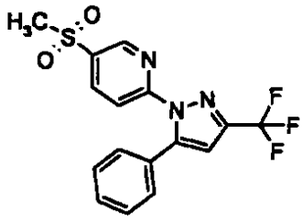
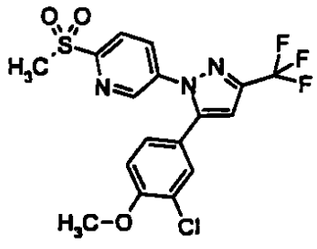
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
20		8.161	364.3
21		9.226	428,2 430,2
22		10.021	382.3
23		8.65	368.2
24		9.458	432.3

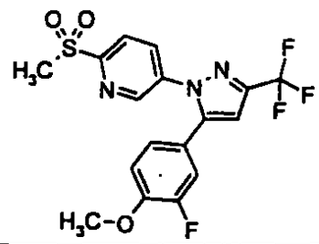
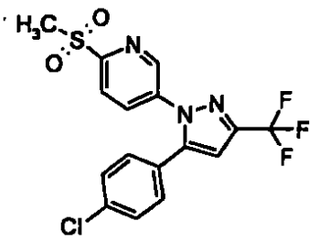
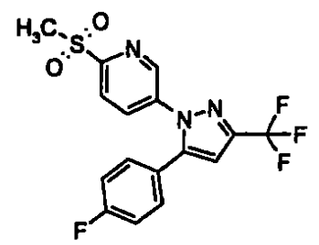
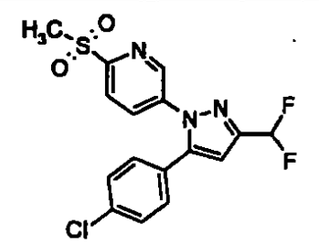
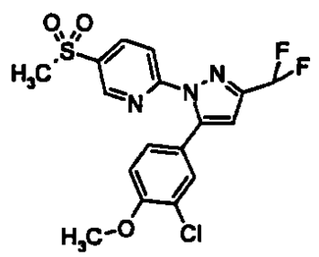
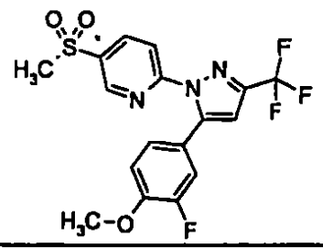
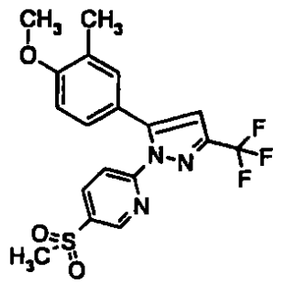
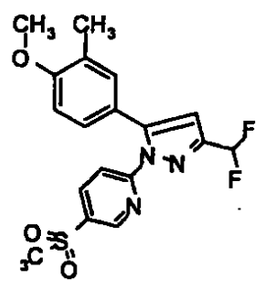
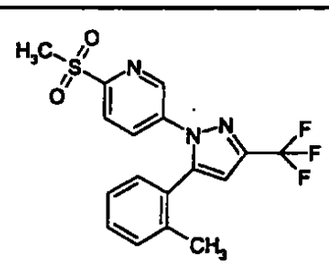
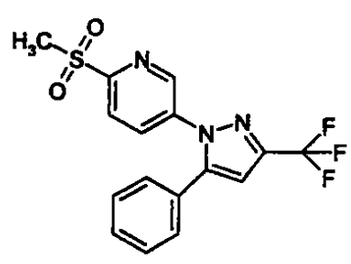
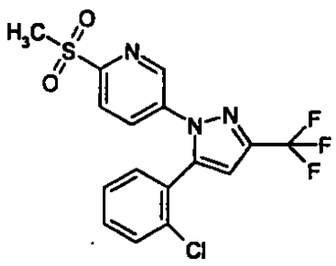
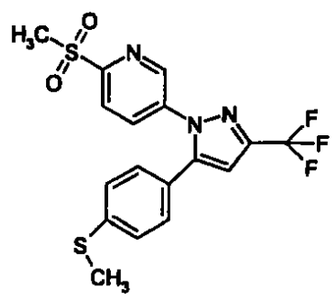
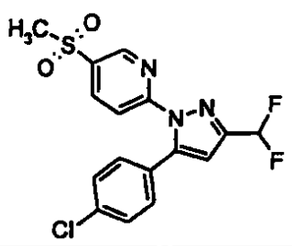
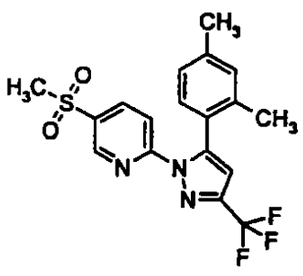
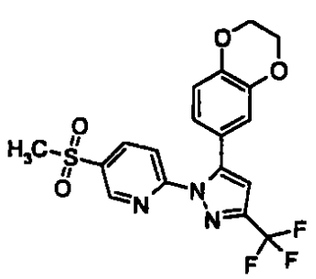
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
25		8.581	416.3
26		9.605	402,2 404,2
27		8.413	386.2
28		8.081	384,2 386,2
29		8.061	414,2 416,2

TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
30		8.881	416.3
31		10.271	412.3
32		8.435	394.3
33		9.233	382.3
34		8.247	368.2

98

TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
35		9.103	402,2 404,2
36		9.689	414.3
37		8.685	384.2
38		11.405	396.3
39		8.3489	426.3

99

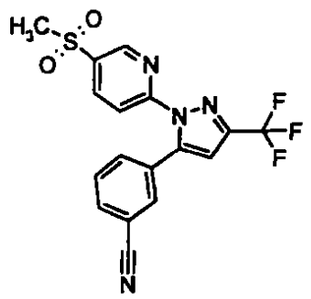
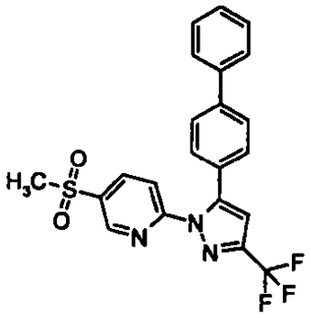
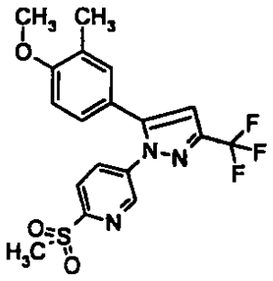
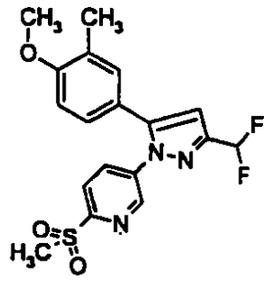
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
40		8.063	426.3
41			
42		10.234	412.3
43		8.398	394.3

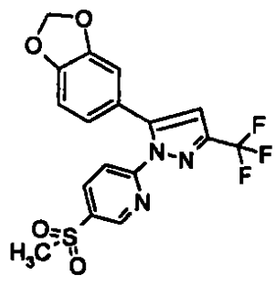
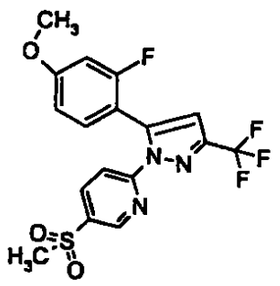
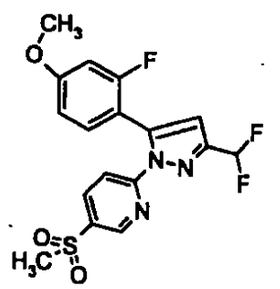
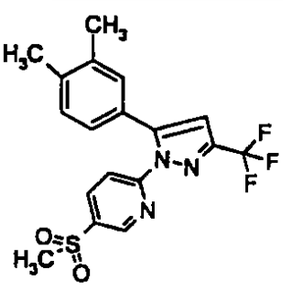
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
44		8.364	412.3
45		9.556	416.3
46		7.688	398.3
47		10.993	396.3

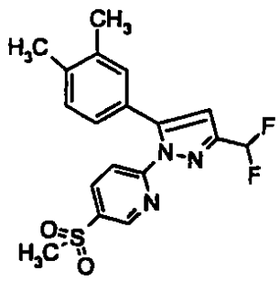
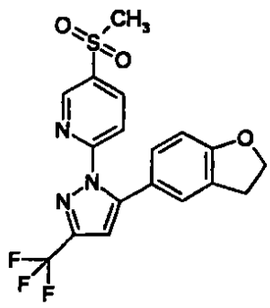
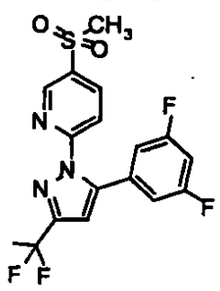
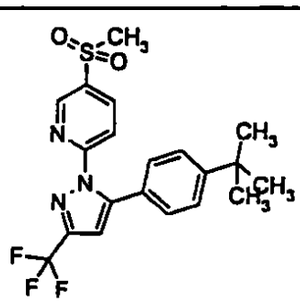
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
48		9.11	378.3
49		8.74	410.3
50			
51		12.989	424.3

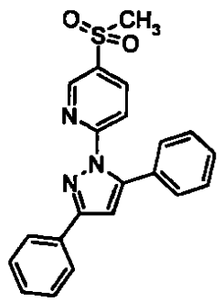
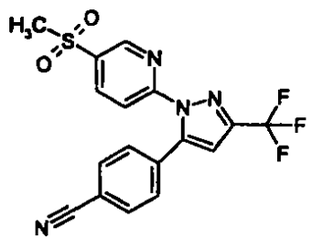
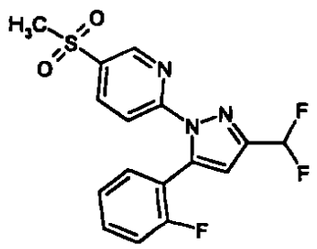
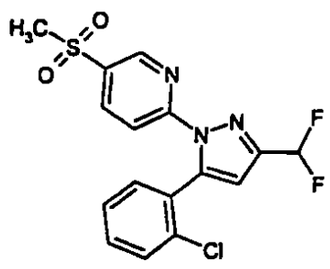
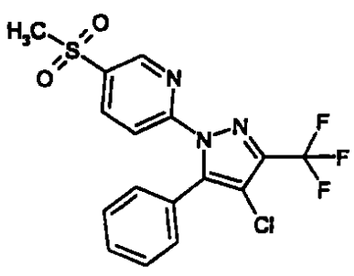
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
52		10.178	376.3
53		8.164	393.3
54			
55			
56			

TABLA 1

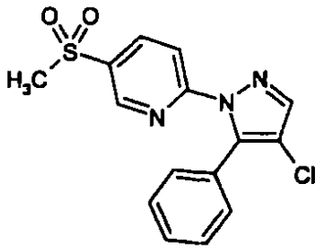
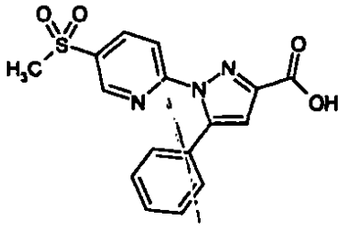
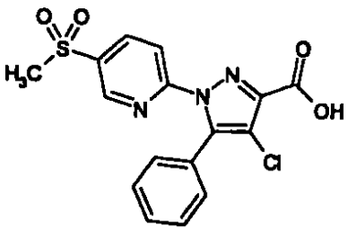
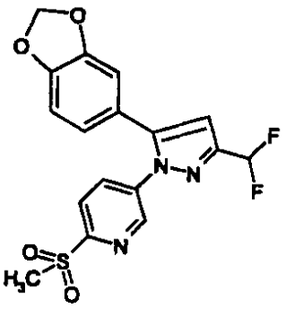
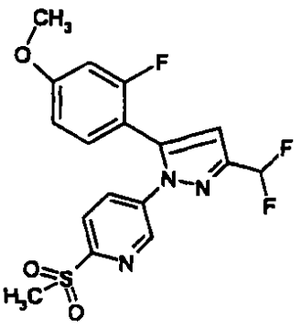
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
57		7.082	334.2
58		2.934	344.2
59		3.96	378.2
60		6.413	394.3
61		7.262	398.3

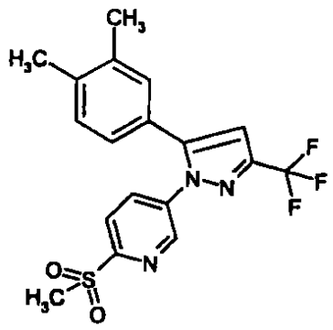
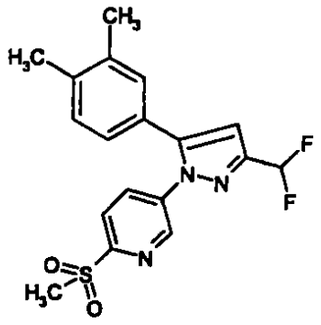
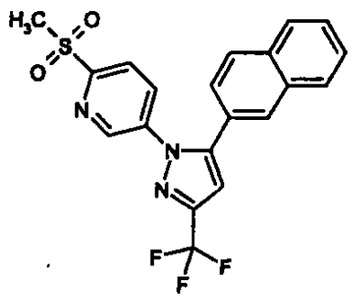
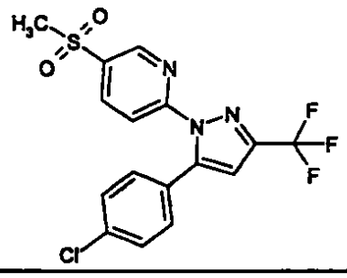
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
62		10.745	396.3
63		8.998	378.3
64		10.625	418.3
65		10.399	402,2 404,2

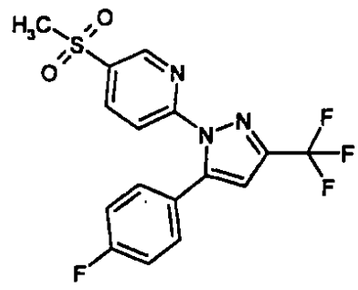
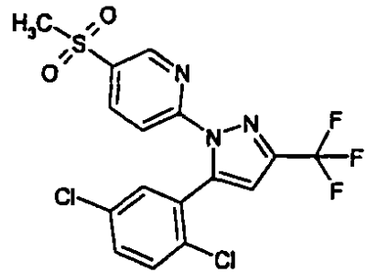
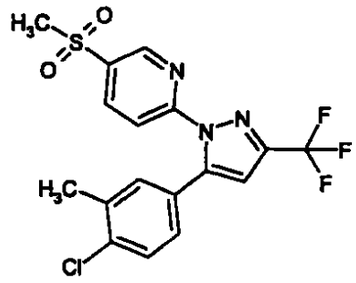
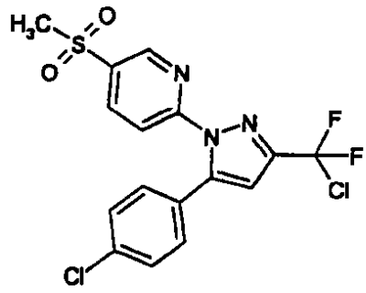
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
66		9.049	386.2
67		11.88	436,6 400,3
68		11.703	416.3
69		11.167	418,2 420,2

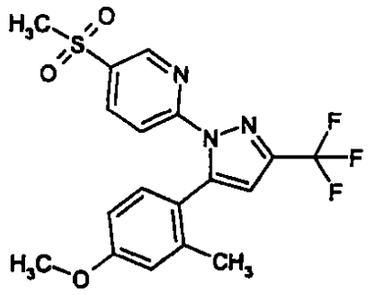
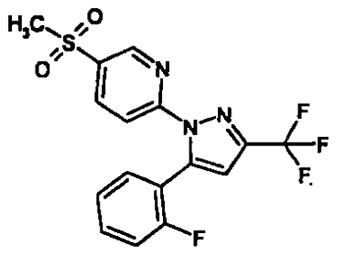
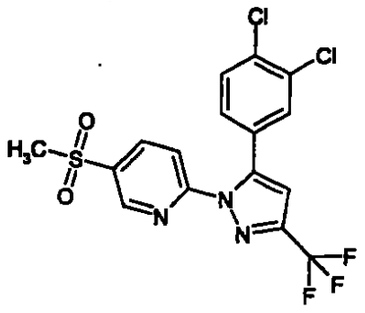
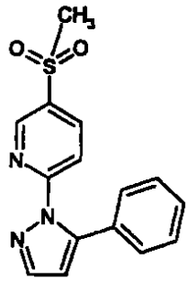
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
70		9.852	412.3
71		9.131	386,2 366,2
72		11.945	436,2 438,2
73		4.744	300.2

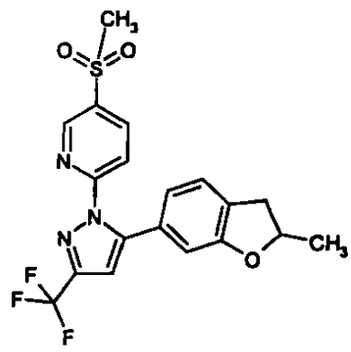
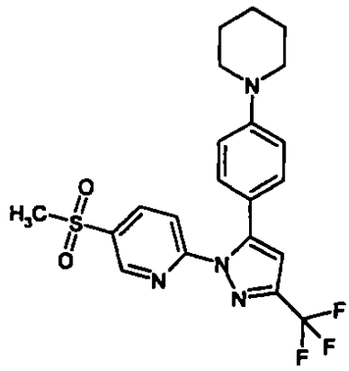
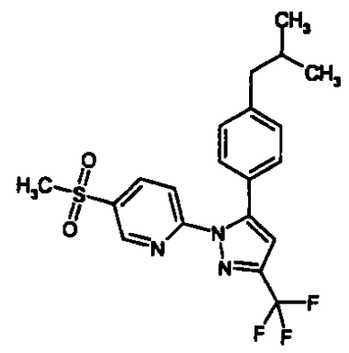
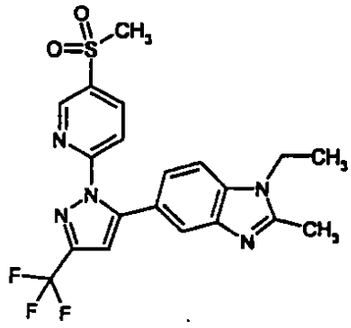
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
74		9.857	424.3
75		10.339	451.4
76		13.616	424.3
77		1.139	450.3

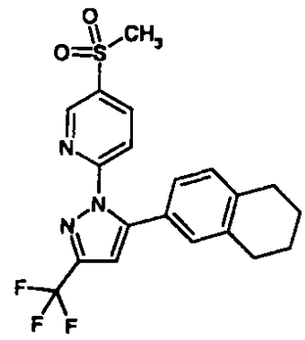
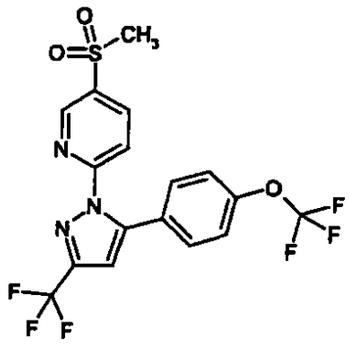
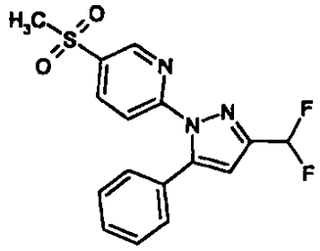
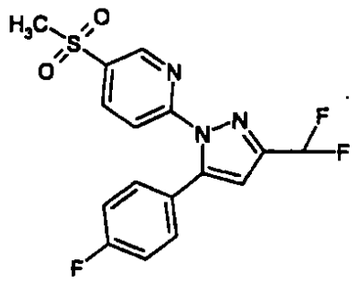
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
78		12.79	422.3
79		11.297	452.3
80		6.837	350.2
81		7.26	368.2

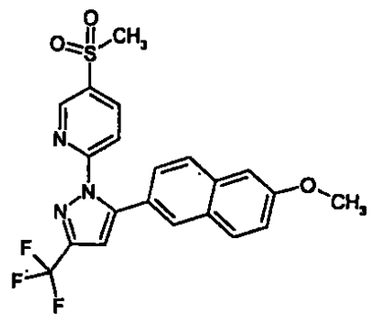
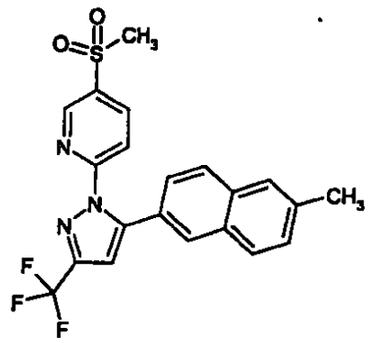
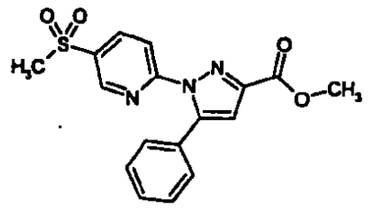
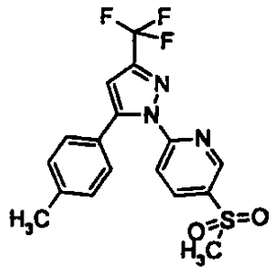
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
82		11.19	448.3
83		12.607	432.3
84		5.198	358.3
85		10.042	382.3

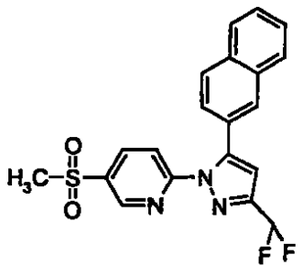
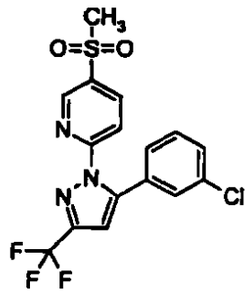
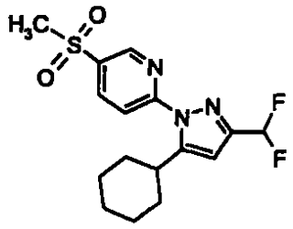
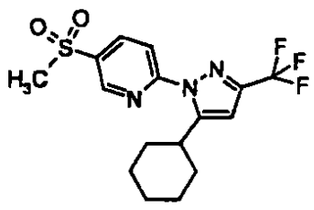
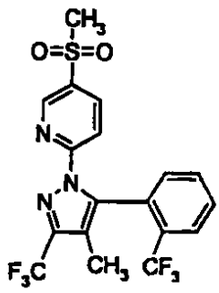
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
86		9.356	400.3
87		10.37	402,2 404,2
88		11.184	356.3
89		13.025	374.3
90		11.951	450.3

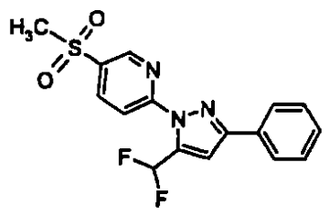
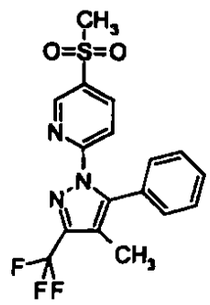
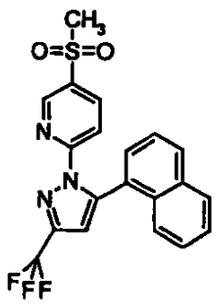
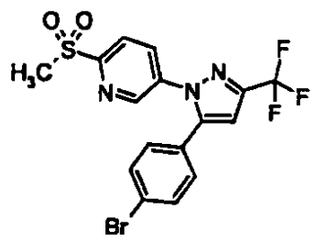
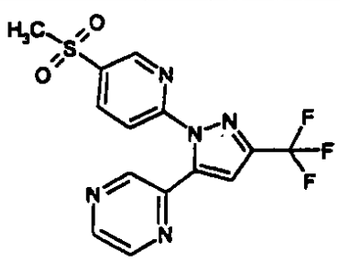
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
91		9.615	350.2
92		10.1	382.3
93		11.052	418.3
94		9.961	446,2 448,2
95		5.651	370.2

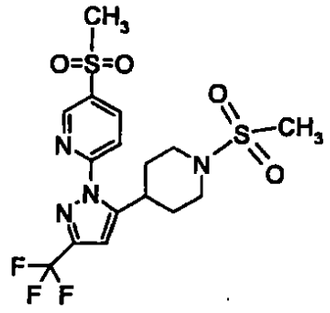
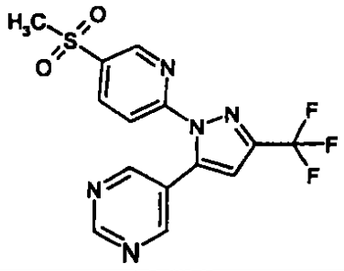
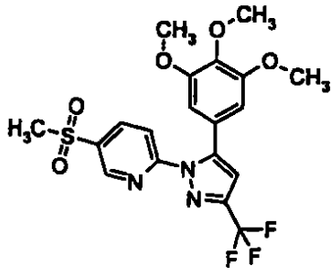
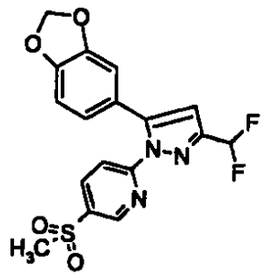
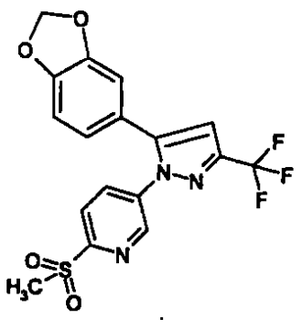
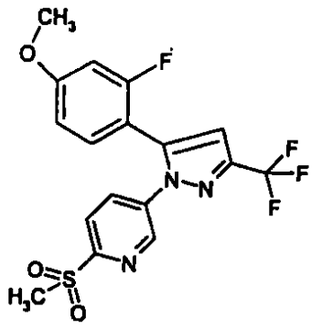
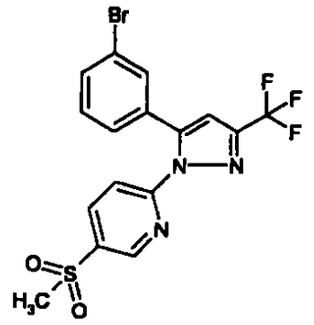
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
96		6.517	453.3
97			
98			
99			

TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
100			
101			
102			

5

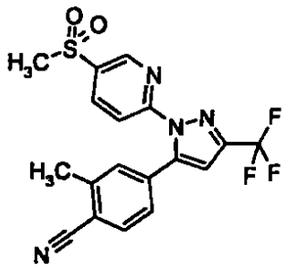
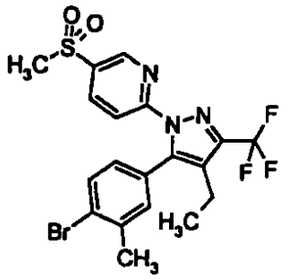
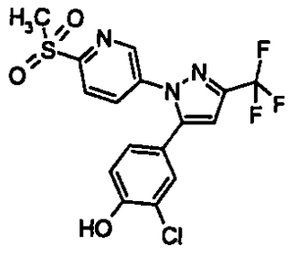
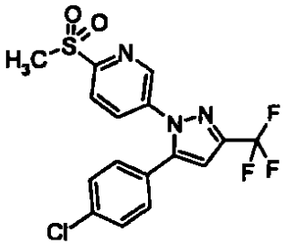
TABLA 2					
Ej.	Estructura	P.F.	MS(M+)	C, H, N	NMR
103		191°C	(EI) 406	C 53,16%; H 3,42%; N 13,55%	^{1}H-NMR (270MHz, CDI_3) δ 8,69 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,39 (1 H, dd, J = 2,5 y 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1 H, s), 7,18 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,79 (1 H, s), 3,11 (3 H, s), 2,59 (3 H, s).
104		149°C		C 46,73; H, 3,752; N, 8,56-	($CDCl_3$):8,66 (dd, J = 0,7, 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 0,7, 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

TABLA 2					
Ej.	Estructura	P.F.	MS(M+)	C, H, N	NMR
105					(DMSO-d_6) δ: 8,79 □dd, J = 1,1, 2,0 Hz, 1H□, 8,18-812 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H)
106		138°C	(EI) 401	C 47,76%; H 2,97%; N 10,39%	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (1 H, dd, J = 0,7 y 2,6 Hz), 8,12 (1 H, dd, J = 0,6 y 8,4 Hz), 7,94 (1 H, dd, J = 2,6 y 8,4 Hz), 7,46-7,40 (2 H, m), 7,24-7,18 (2 H, m), 6,83 (1 H, s), 3,25 (3 H, s).

EJEMPLO 107

5-METANOSULFONIL-2-[5-NAFTALEN-2-IL-3-TRIFLUOROMETIL-PIRAZOL-1-IL]-PIRIDINA

Se añadió hidrocloruro de 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)-piridina (63 mg, 0,34 mmol) a una solución de 1-(2-naftoil)-3,3,3-trifluoroacetona (98 mg, 0,37 mmol) en trifluoroetanol (3,5 ml) con dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo (temperatura del baño 85-90°C) durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta resultante se sometió

a purificación por cromatografía en capa fina preparativa (TLC) (placa de 1.000 µm) con diclorometano como eluyente. Se aisló el producto deseado después de lavar con acetato de etilo la banda que contenía el producto y se concentró a vacío para proporcionar 28 mg de un sólido blanco pálido.

La cromatografía de líquidos dio un producto que eluía a un tiempo de 11,277 minutos con picos principales de fragmentos en el espectro de masas a 418,3 UMA.

EJEMPLO 108

2-METILSULFONIL-5-[5-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRIMIDINA

Se puede preparar 5-fluoro-4-tiouracilo a partir de 5-fluorouracilo como se ha descrito en la bibilografía (*J. Med. Chem.*, vol. 6, págs. 697-701 (1963)). Seguidamente se puede preparar 5-fluoro-2(1H)-pirimidinona como se ha descrito en la bibliografía (*Acta Chem. Scand.*, vol. 23, págs. 249-299 (1969)). Luego la 5-fluoro-2-(1H)-pirimidinona se puede convertir en 2-metanosulfonil-5-fluoropirimidina por tratamiento con oxicloruro de fósforo, seguido por reacción con metanotiolato de sodio y oxidación con ácido m-cloroperbenzoico como se ha descrito en la bibliografía (*Acta Chem. Scand.*, vol. B39, págs. 696-696 (1985)). La conversión en hidrazina se efectúa luego por tratamiento de 2-metilsulfonil-5-fluoropirimidina con hidrato de hidrazina en etanol (*Coll. Czech. Chem. Commun.*, Vol. 37, págs. 1721-17330 (1972)). La subsiguiente reacción de 2-metilsulfonil-5-hidrazinopirimidina con 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona producirá luego el compuesto del título.

EJEMPLO 109

5-METILSULFONIL-2-[5-(4-METOXI)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRAZINA

Se puede preparar 2-amino-5-bromopirazina a partir de aminopirazina como se ha descrito en la bibliografía (*Tetrahedron*, vol. 44, págs. 2977-2984 (1988)). La reacción de 2-amino-5-bromopirazina con metanotiolato de sodio produce 2-amino-5-metiltiopirazina (*J. Het. Chem.*, vol. 28, págs. 1131-1137 (1991)). La oxidación de 2-amino-5-metiltiopirazina con ácido m-cloroperbenzoico produce 2-amino-5-metanosulfonilpirazina. Se puede preparar 2-hidrazino-metanosulfonil-pirazina por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990). La

subsiguiente reacción de 2-hidrazino-5-metanosulfonilpirazina con 4,4,4-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (preparada a partir de 4-metoxiacetofenona y trifluoroacetato de etilo siguiendo el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 110

1-METILSULFONIL-3-[5-(4-FLUORO)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 1-metilsulfonil-3-nitropirrol a partir de pirrol como se ha descrito en la bibliografía (*Can. J. Chem.*, vol. 63, págs. 896-902 (1985)). Luego se puede preparar 1-metilsulfonil-3-aminopirrol a partir de 1-metanosulfonil-3-nitropirrol y se convierte en 1-metilsulfonil-3-hidrazinopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990)). La subsiguiente reacción de 1-metilsulfonil-3-hidrazinopirrol con 4,4,4-trifluoro-1-(4-fluoro)-fenil-1,3-butanodiona (preparada a partir de 4'-fluoroacetofenona y trifluoroacetato de etilo según el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 111

1-METIL-2-METILSULFONIL-4-[5-(4-CLORO)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 1-metil-2-metilsulfonil-4-nitropirrol a partir de pirrol por modificación de un procedimiento conocido (*J. Chem. Res. Miniprint.*, vol. 3, págs. 0725-0754 (1983)). Luego se puede preparar 1-metil-2-metilsulfonil-4-aminopirrol a partir de 1-metil-2-metilsulfonil-4-nitropirrol y hacerlo reaccionar posteriormente para dar 1-metil-2-metilsulfonil-4-hidrazinopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990)). La subsiguiente reacción de 1-metil-2-metilsulfonil-4-hidrazinopirrol con 4,4,4-trifluoro-1-(4-cloro)-fenil-1,3-butanodiona (preparado a partir de 4'-cloroacetofenona y trifluoroacetato de etilo según el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 112

1-METIL-3-METILSULFONIL-5-[5-(4-METIL)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 1-metil-3-metilsulfonil-5-nitropirrol a partir de pirrol por

modificación de un procedimiento conocido (*J. Chem. Res. Miniprint.*, vol. 3, págs. 0725-0754 (1983)). Luego se puede preparar 1-metil-3-metilsulfonil-5-aminopirrol a partir de 1-metil-3-metilsulfonil-5-nitropirrol y hacerlo reaccionar posteriormente para dar 1-metil-3-metilsulfonil-5-hidrazinopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990)). La subsiguiente reacción con 4,4,4-trifluoro-1-(4-metil)-fenil-1,3-butanodiona (preparada a partir de 4'-metilacetofenona y trifluroacetato de etilo según el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 113

2-METILSULFONIL-5-[5-(3-METIL)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 2-metiltiopirrol a partir de pirrol como se ha descrito en la bibliografía (*J. Org. Chem.*, vol. 47, págs. 1682-1688 (1982)). Luego se puede preparar 5-cloro-2-metiltiopirrol a partir de 2-metiltiopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*,vol. 22, págs. 281-285 (1985)). Luego se puede preparar 5-hidrazino 2-metiltiopirrol como en el Esquema 2. La subsiguiente reacción de 5-hidrazino-2-metiltiopirrol con 4,4,4-trifluoro-1-(3-metil)-fenil-1,3-butanodiona (preparada a partir de 3'-metilacetofenona y trifluoroacetato de etilo según el Esquema 1) seguida por oxidación puede producir el compuesto del título.

EJEMPLO 114

Formulación en comprimidos del producto del Ejemplo 6.

Formulación en comprimidos

Ingredientes	*Peso por comprimido*
Ejemplo 6	25,00 mg
Lactosa, U.S.P.	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

EJEMPLO 115

Formulación en cápsulas del Ejemplo 15.

Formulación en cápsulas

Ingredientes	*Peso por cápsula*
Ejemplo 15	50 mg
Lactosa, U.S.P.	124 mg
Almidón de maíz, U.S.P.	30 mg
Talco, U.S.P.	5 mg
	Peso total: 210 mg

EJEMPLO 116

Formulación parenteral del Ejemplo 30

Formulación parenteral

Ingredientes por ampolla de 1 cm^3	*Peso por ampolla*
Ejemplo 30	10,2 mg
Metil-parabeno, U.S.P.	1,8 mg
Propil-parabeno, U.S.P.	0,2 mg
Hidróxido de sodio, U.S.P. c.s.f.	8,0 mg
Agua para inyección, U.S.P. c.s.p.	1,0 cm^3

PREPARACIONES

PREPARACIÓN 1

Etapa 1: **3-NITRO-6-(METILTIO)-PIRIDINA**

Se suspendió 2-mercapto-5-nitro-piridina (20,0 g, 128 mmol) en agua/etanol (43 ml/13 ml). A la suspensión anterior se añadió gota a gota monohidrato de carbonato de sodio (17,49 g, 141 mmol, disueltos en 86 ml de agua). Se añadió yoduro de metilo (20,0 g, 141 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtró y se lavó con agua y etanol para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

Etapa 2A: **3-NITRO-6-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Se disolvió 3-nitro-6-(metiltio)-piridina (22,0 g, 129,3 mmol) en acetona (140 ml). Después se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2 N, 230 ml) a la solución anterior para formar una suspensión. A la mezcla anterior se añadió gota a gota permanganato de potasio ($KMnO_4$) (26,5 g, 168,1 mmol, disuelto en 500 ml de H_2O). La mezcla que resultó se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se agitó con una mezcla caliente de etanol/metanol (10/1). La sal insoluble se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (17,8 g, 70%).

Etapa 2B: **3-NITRO-6-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Alternativamente, se preparó 3-nitro-6-(metilsulfonil)-piridina disolviendo 3-nitro-6-(metiltio)-piridina (1 equivalente) y metano-sulfinato de sodio en DMSO y calentando a 100°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con un gran exceso de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a vacío para dar la 3-nitro-6-(metilsulfonil)-piridina deseada.

Etapa 3: **3-AMINO-6-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Se suspendió 3-nitro-6-(metilsulfonil)-piridina (10 g, 49,5 mmol) en agua (200 ml). Se añadieron hierro en polvo (5,0 g, 89,3 mmol) y ácido acético (0,5 ml) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se vigiló por cromatografía de capa fina (acetato de etilo/hexano, 1/1). Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a la mezcla una solución saturada de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) (100 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las extracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 3-amino-6-(metilsulfonil)-piridina (6 g, 70,5%).

Etapa 4: **HIDROCLORURO DE 5-HIDRAZINO-2-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

A una solución de 3-amino-6-(metilsulfonil)-piridina (3,72 g, 21,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml), se añadió gota a gota nitrito de sodio (1,78 g, 25,7 mmol) en agua (20 ml) a una temperatura en el intervalo de -10 a -15°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura en el intervalo -10 a -5°C (nota: la reacción se vigiló por cromatografía en capa fina para garantizar que todo el material de partida se había consumido). Se añadió gota a gota, a -5°C, dihidrato de cloruro de estaño(II) (20 g, 88,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml). La mezcla se agitó 1 hora a -5°C y después se dejó durante una noche. La mezcla se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso (pH = 9) enfriando con hielo y se añadió tetrahidrofurano (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con tetrahidrofurano (200 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 78,8%).

Se disolvió 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)-piridina en HCl-metanol (10%, 30 ml) y la materia volátil se separaró a presión reducida. El residuo se lavó con éter y se empleó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

PREPARACIÓN 2

HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-5-(METILSULFONIL)-PIRIDINA

Etapa 1: **5-METILTIO-2-BROMOPIRIDINA**

A una solución de 2,5-dibromopiridina (23,4 g, 0,099 mol) en éter (500 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (n-BuLi) (1,52 M en n-hexano, 68 ml, 0,10 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió lentamente disulfuro de dimetilo (9,8 ml, 0,11 mol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a esa temperatura y luego durante 1 hora a 0°C. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico 1 N acuoso (200 ml) y se extrajo con éter (100 ml x 2), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (18,9 g, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,24 (dd, J = 0,8, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 2: **5-METILSULFONIL-2-BROMOPIRIDINA**

A una solución de 5-metiltio-2-bromopiridina de la Etapa 1 (18,9 g, 0,093 mol) en cloruro de metileno (600 ml) se añadió en porciones ácido metacloroperbenzoico (48 g, 0,19 mol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de sodio saturado acuoso (Na_2SO_3) (200 ml) y se agitó durante 15 minutos y la fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso ($NaHCO_3$) (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (20,9 g, 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H).

Etapa 3: **HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-2-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Una mezcla de 5-metilsulfonil-2-bromopiridina de la Etapa 2 (20,9 g, 0,088 mol) e hidrazina anhidra (5,6 ml, 0,18 mol) en etanol (200 ml) se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró. El sólido residual se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml) y se recogió por filtración para dar un sólido amarillo pálido (9,6 g). El sólido se trató con HCl metanólico al 10% (80 ml) y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (9,8 g, 50%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H). (no se detectó el protón de hidrazina).

PREPARACIÓN ALTERNATIVA 2

HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-5-(METANOSULFONIL)-PIRIDINA

Etapa 1: **2,5-BIS-METILSULFANIL-PIRIDINA**

Una solución de 2,5-dicloropiridina y metano-tiolato de sodio en DMSO se calentó a 100-120°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y luego se extrajo con éter. La capa orgánica se concentró a vacío para dar el compuesto del título (52%).

Etapa 2: **2,5-BIS-METANOSULFONIL-PIRIDINA**

La 2,5-bis-metilsulfanil-piridina en cloruro de metileno seco a 0°C se trató

con mCPBA (~4 equivalentes) y se dejó reaccionar durante una noche, mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato saturado y se extrajo con acetato de etilo o éter. La capa orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: **HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-5-(METANOSULFONIL)-PIRIDINA**

La 2,5-bis-metanosulfonil-piridina e hidrazina anhidra se agitaron en etanol durante dos horas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentró la mezcla. El sólido residual se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua y se recogió por filtración para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se trató con HCl metanólico al 10% y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título.

PREPARACIÓN 3

HIDROCLORURO DE 2-METILSULFONIL-5-HIDRAZINO-PIRIMIDINA

2-Metilsulfonil-5-hidrazinopirimidina (2,0 g, 0,011 ml, J. Vavrina y col., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 37, 1721 (1972)) se trató con HCl metanólico al 10% y la materia volátil se separaró por evaporación. El precipitado se recogió por filtración para dar 1,8 g (78%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ: 9,43 (ancho, 1H), 8,50 (s, 2H), 3,48 (ancho, 2H), 3,22 (s, 3H).

PREPARACIÓN DE DICETONAS

PREPARACIÓN 4

4,44-TRIFLUORO-1-[4-(BENZODIHIDROFUR-4-IL)-BUTANO-1,3-DIONA

Una mezcla en solución de 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-etan-1-ona (212 mg, 1,31 mmol) y trifluoroacetato de etilo (428 mg, 3,0 mmol) en dimetoxietano seco (4 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (0,69 ml, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para dar la dicetona deseada.

PREPARACIÓN 5

4,4,4-TRIFLUORO-1-(2,4-DICLOROFENIL)-1,3-BUTANODIONA

A una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-etanona (19,3 g, 0,102 mol) y éster etílico de ácido 1,1,1-trifluoroacético (21,8 g, 0,1531 mol) en dimetil-éter de etilen-glicol anhidro (200 ml) se añadió metóxido de sodio (44,12 g, metóxido de sodio al 25% en peso en metanol, 0,204 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un matraz que contenía 200 ml de acetato de etilo (EtOAc) y hielo, se ajustó el pH a 4-5 utilizando ácido clorhídrico 3 N y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el sólido bruto. El sólido bruto se recristalizó en isooctano para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (15,2 g, rendimiento 52%).

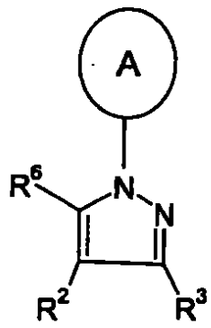
PREPARACIÓN 6

4,4-DIFLUORO-1-(4-FLUOROFENIL)-1,3-BUTANODIONA

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-etanona (5 g, 0,036 mol) y éster etílico de ácido 1,1-difluoroacético (4,94 g, 0,040 mol) en dimetil-éter de etilen-glicol anhidro (100 ml) se añadió metóxido de sodio (15,6 g, metóxido de sodio al 25% en peso en metanol, 0,072 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un matraz que contenía 200 ml de EtOAc yhielo, se ajustó el pH a 4-5 utilizando HCl 3 N y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el sólido bruto. El sólido bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

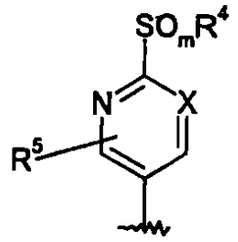
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

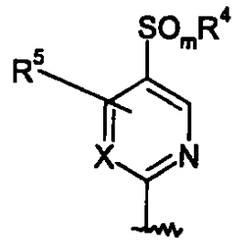


I

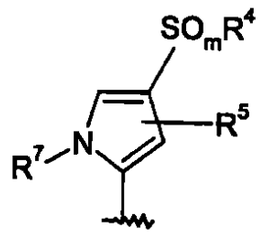
donde **A** es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por



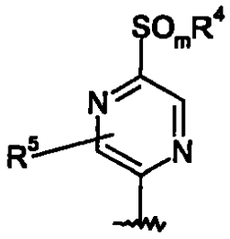
A1 ,



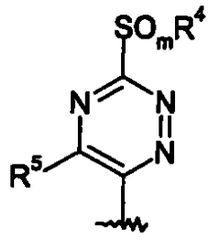
A2 ,



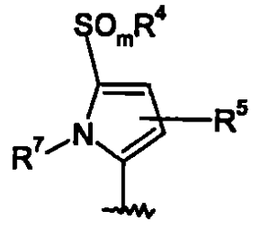
A3 ,



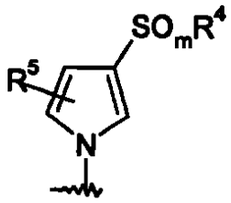
A4 ,



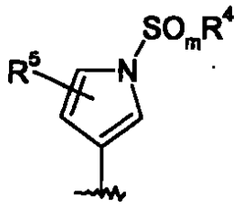
A5 ,



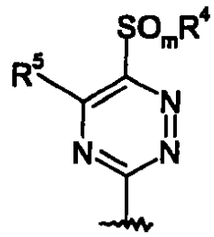
A6 ,



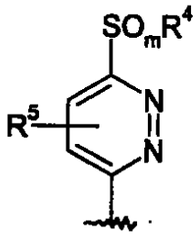
A7 ,



A8 ,



A9 y



A10 ;

m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N:

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), hetaroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^2, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^3, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5es hidrógeno; halógeno; hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor);

alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo **R^5** cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^6 se selecciona del grupo formado por

(a) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O)-, di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(b) fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6),

alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(c) fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde uno cualquiera de dicho anillo de fenilo o dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(d) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(e) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-

S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(f) un anillo carbocíclico de (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado, saturado, parcialmente insturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(g) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR'-, -O- ó -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-,

alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(h) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-

C_6); y

(i) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

$\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

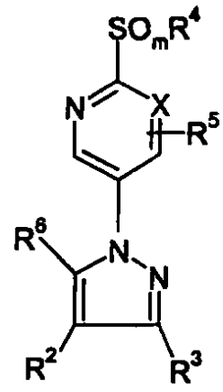
$\mathbf{R^8}$ es hidrógeno; halógeno; hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo $\mathbf{R^8}$ cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

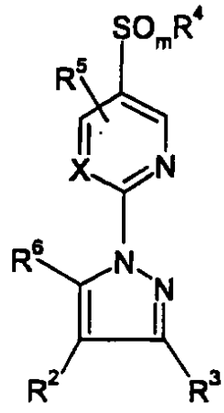
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA1

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

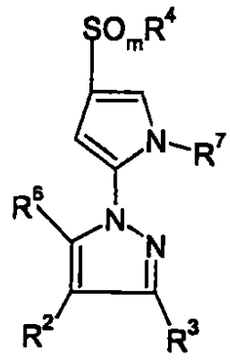
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula fórmula



IA2

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

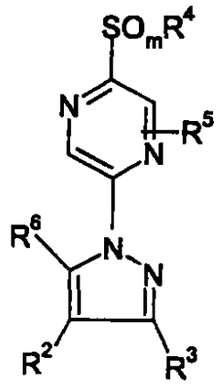
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA3

en la que m es 2.

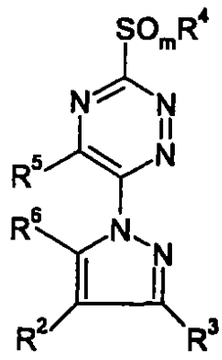
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA4

en la que m es 2.

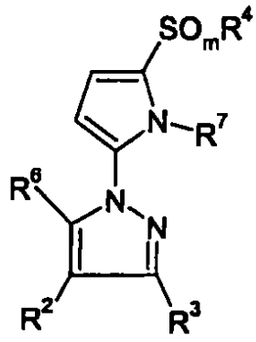
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA5

en la que m es 2.

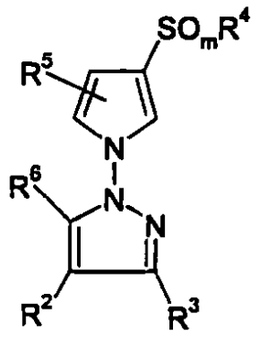
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA6

en la que m es 2.

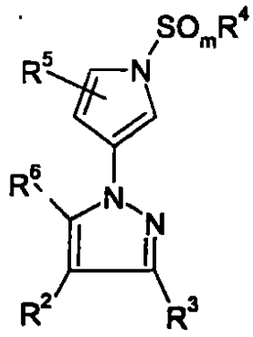
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA7

en la que m es 2.

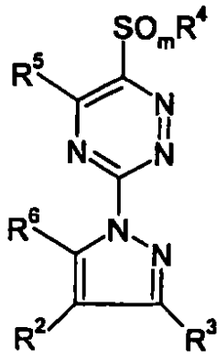
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA8

en la que m es 2.

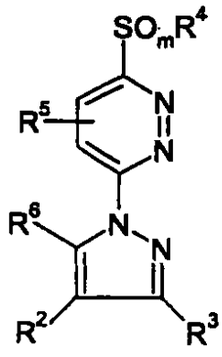
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA9

en la que m es 2.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA10

en la que m es 2.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); en el que uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-;

en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde uno cualquiera de dicho fenilo o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro,

alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan

independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

18. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $\mathbf{R^6}$ es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR', -O- o -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 o 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

19. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $\mathbf{R^6}$ es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -

N=, -NR', -O- o -S-; donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 o 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

20. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-,

alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_1-C_6).

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, enel que R^2 es metilo o hidrógeno.

23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es ciano o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es $-CF_3$ o $-CF_2H$.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo constituido por:

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

{4-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

2-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-p-tolil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonill-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metil-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina; y

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina.

26. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un proceso seleccionado del grupo constituido por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn.

enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, aneurisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel, miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas, enfermedades protozoicas, trastornos de la reproducción, y choque séptico en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en dichos tratamientos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para tratar un proceso seleccionado del grupo constituido por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas,

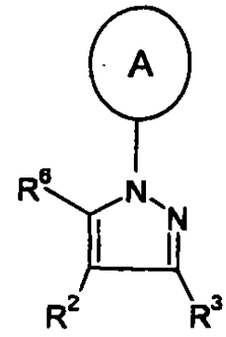
hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, aneurisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel, miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas, enfermedades protozoicas, trastornos de la reproducción, y choque séptico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en el tratamiento de dicho proceso.

29. Un método para tratar un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUILSULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



I

en la que R^2, R^3, R^6 y A son como se han definido en la memoria descriptiva, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso medicinal. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o alivio de inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación, tales como osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer de colon y enfermedad de Alzheimer, en mamíferos (preferiblemente seres humanos, perros, gatos y animales de ganado).

Certificación

Doña Esther González García
Intérprete Jurada de Inglés
certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al Español
de un documento redactado en Inglés
En Madrid a 28.11.00

FIRMA

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

148

PA 289704

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

August 21, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/168,701***
FILING DATE: ***December 03, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

12-6-99

A/PROV

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10746	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
LUNDY	KRISTIN	M.	GROTON, CONNECTICUT
CHENG	HENGMIAO		EAST LYME, CONNECTICUT
SAKYA	SUBAS	M.	EAST LYME, CONNECTICUT
LI	JIN		PANCATUCK, CONNECTICUT
MINICH	MARTHA	L.	GALES FERRY, CONNECTICUT
UCHIDA	CHIKARA		NAGOYA, JAPAN

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

HETEROCYCLO-ALKYLSULFONYL PYRAZOLE DERIVATIVES AS ANTI-INFLAMMATORY/ANALGESIC AGENTS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 96 ☒ Claim(s) Number of Pages 18

☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract 1 page

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Garth Butterfield DATE: DECEMBER 3, 1999

TYPED or PRINTED NAME GARTH BUTTERFIELD REGISTRATION NO: 36,997 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY
EXPRESS MAIL NO.: EL162813634US

HETEROCYCLO-ALKYLSULFONYL PYRAZOLE DERIVATIVES AS ANTI-INFLAMMATORY/ANALGESIC AGENTS

Background of the Invention

This invention relates to heterocyclo-alkylsulfonyl pyrazole derivatives and methods of treatment and pharmaceutical compositions for the treatment of cyclooxygenase mediated diseases. The compounds of this invention inhibit the biosynthesis of prostaglandins by intervention of the action of the enzyme cyclooxygenase on arachidonic acid, and are therefore useful in the treatment or alleviation of inflammation and other inflammation associated disorders, such as arthritis, neurodegeneration and colon cancer, in mammals, preferably humans, dogs, cats or livestock.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in treating pain and the signs and symptoms of arthritis because of their analgesic and anti-inflammatory activity. It is accepted that common NSAIDs work by blocking the activity of cyclooxygenase (COX), also known as prostaglandin G/H synthase (PGHS), the enzyme that converts arachidonic acid into prostanoids. Prostaglandins, especially prostaglandin E_2 (PGE_2), which is the predominant eicosanoid detected in inflammation conditions, are mediators of pain, fever and other symptoms associated with inflammation. Inhibition of the biosynthesis of prostaglandins has been a therapeutic target of anti-inflammatory drug discovery. The therapeutic use of conventional NSAIDs is, however, limited due to drug associated side effects, including life threatening ulceration and renal toxicity. An alternative to NSAIDs is the use of corticosteriods, however, long term therapy can also result in severe side effects.

The use of NSAIDs in dogs and cats has been more limited than that in humans, *e.g.*, only three such NSAIDs have been approved by the Food and Drug Administration, Committee on Veterinary Medicine (FDA/CVM), for use in dogs in the United States, *i.e.*, ETOGESIC® (etodolac), ARQUEL® (meclofenamic acid) and RIMADYL® (carprofen). Consequently, there is less experience and knowledge in veterinary medicine about safety and efficacy issues surrounding the use of NSAIDs in dogs. In veterinary medicine, for example, the most common indication for NSAIDs is the treatment of degenerative joint disease (DJD), which in dogs often results from a variety of developmental diseases, *e.g.*, hip dysplasia and osteochondrosis, as well as from traumatic injuries to joints. In addition to the treatment of chronic pain and inflammation, NSAIDs are also useful in dogs for treating post-surgical acute pain, as well as for treating clinical signs associated with osteoarthritis.

Two forms of COX are now known, a constitutive isoform (COX-1) and an inducible isoform (COX-2) of which expression is upregulated at sites of inflammation (Vane, J. R.; Mitchell, J. A.; Appleton, I.; Tomlinson, A.; Bishop-Bailey, D.; Croxtoll, J.;Willoughby, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, *91*, 2046). COX-1 is thought to play a physiological role

EXPRESS MAIL NO. EL162813634 US

6018702.1203999

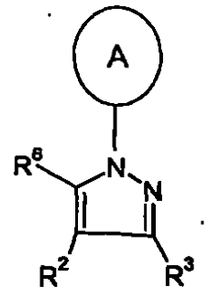
and to be responsible for gastrointestinal and renal protection. On the other hand, COX-2 appears to play a pathological role and is believed to be the predominant isoform present in inflammation conditions. A pathological role for prostaglandins has been implicated in a number of human disease states including rheumatoid arthritis and osteoarthritis, pyrexia, asthma, bone resorption, cardiovascular diseases, dysmenorrhea, premature labour, nephritis, nephrosis, atherosclerosis, hypotension, shock, pain, cancer, and Alzheimer disease. It is believed that compounds that selectively inhibit the biosynthesis of prostaglandins by intervention of the induction phase of the inducible enzyme COX-2 and/or by intervention of the activity of the enzyme COX-2 on arachidonic acid would provide alternate therapy to the use of NSAIDs or corticosteriods in that such compounds would exert anti-inflammatory effects without the adverse side effects associated with COX-1 inhibition.

A variety of sulfonylbenzene compounds which inhibit COX have been disclosed in patent publications (WO 97/16435, WO 97/14691, WO 96/19469, WO 96/36623, WO 96/03392, WO 96/03387, WO 97/727181, WO 96/936617, WO 96/19469, WO 96/08482, WO 95/00501, WO 95/15315, WO 95/15316, WO 95/15317, WO 95/15318, WO 97/13755, EP 0799523, EP 418845, and EP 554829). Especially important is International Publication Number WO 97/11704, which discloses pyrazole compounds substituted by optionally substituted aryl.

6016870.1:20359

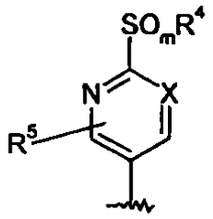
Summary of the Invention

The present invention relates to compounds of the formula

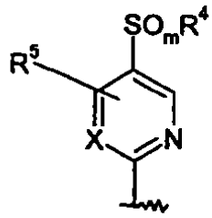


I

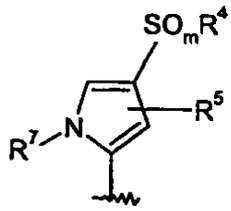
wherein A is a heterocycle selected from the group consisting of



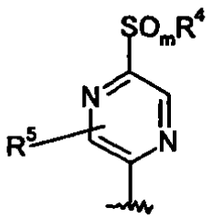
A1



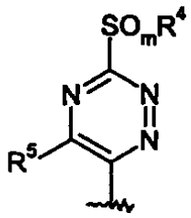
A2



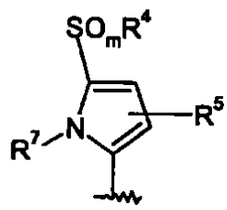
A3



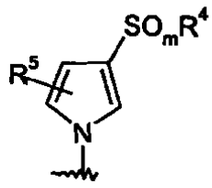
A4



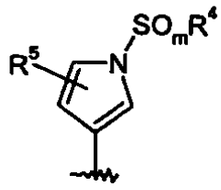
A5



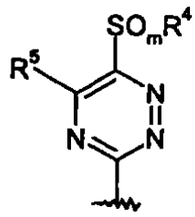
A6



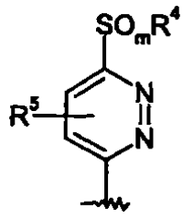
A7



A8



A9 and



A10;

m is 0, 1 or 2;

X is CR^6 or N;

60158701.1 20399

R^2 is hydrogen, halo (more preferably chloro or fluoro, most preferably fluoro), (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, HO-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_8)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_8)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_8)alkyl-carbonylamino;

wherein said R^2 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, HO-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_8)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkyl-N-(C_6-C_{12})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_8)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_8)alkyl-carbonylamino;

R^3 is hydrogen, halo (more preferably chloro or fluoro, most preferably fluoro), (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, HO-(O=C)-, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_8)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_8)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_8)alkyl-carbonylamino;

wherein said R^3 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, HO-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_8)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_8)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_8)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_8)alkyl-carbonylamino;

R^4 is (C_1-C_8)alkyl (preferably methyl) optionally substituted by one to three halo atoms (preferably fluoro);

R^6 is hydrogen; halo (preferably fluoro or chloro); hydroxy; mercapto; (C_1-C_8)alkyl; (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro); (C_2-C_8)alkenyl; (C_2-C_8)alkynyl; cyano; formyl; (C_1-C_8)alkylcarbonyl; (C_1-C_8)alkyl-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-; aminocarbonyl; N-(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl; N,N-[(C_1-C_8)alkyl]$_2$aminocarbonyl; nitro; amino; (C_1-C_8)alkylamino; [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino; or (C_1-C_8)alkyl-S-;

6016870.1 2003 5015

wherein said R^5 (C_1-C_6)alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, nitro, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, HO-(O=C)-, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_6)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_6)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_6)alkyl-carbonylamino;

R^6 is selected from the group consisting of

(a) phenyl optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(b) phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-

60168701.120399

C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(c) phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(d) (5- to 7-membered)-carbocyclic ring optionally containing one or two double bonds; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may also be optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(e) (5- to 7-membered)-carbocyclic ring fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic ring may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-

EP 1 568 701 A1 20050831

membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(f) (5- to 7-membered)-carbocyclic ring fused to a saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic ring may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(g) saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring containing 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from –N=, -NR-, -O-, or –S-, wherein said (5- to 6-membered)heterocyclic ring is optionally substiiuted by 1-3 substituents

60168709.1 20039

independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(h) saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said (5- to 6-membered)heterocyclic ring is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said (5- to 6-membered)heterocyclic ring or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; and

(i) saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S-, or –O-; wherein said (5- to 6-membered)heterocyclic ring is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-;

60168704.1 20039

wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring or said fused saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

R^7 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

R^8 is hydrogen; halo (preferably fluoro or chloro); hydroxy; mercapto; (C_1-C_6)alkyl; (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro); (C_2-C_6)alkenyl; (C_2-C_6)alkynyl; cyano; formyl; (C_1-C_6)alkylcarbonyl; (C_1-C_6)alkyl-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; (C_1-C_6)alkoxy-C(=O)-; aminocarbonyl; N-(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl; N,N-[(C_1-C_6)alkyl]$_2$aminocarbonyl; nitro; amino; (C_1-C_6)alkylamino; [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino; or (C_1-C_6)alkyl-S-;

wherein said R^8 (C_1-C_6)alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, nitro, HO-(O=C)-, (C_1-C_6)alkoxy-C(=O)-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_6)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_6)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_6)alkyl-carbonylamino;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula I. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate,

0604207.1203099

bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3- naphthoate)]salts.

The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The compounds of this invention include all stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., R and S enantiomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

The compounds of the invention also exist in different tautomeric forms. This invention relates to all tautomers of formula I.

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

Unless otherwise indicated, the alkyl, referred to herein, as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *secondary*-butyl, *tertiary*-butyl), and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, or cyclobutyl); optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_6\text{-}C_{10})$aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl. The phrase "each of said alkyl" as used herein refers to any of the preceding alkyl moieties within a group such alkoxy, alkenyl or alkylamino.

Unless otherwise indicated, halogen includes fluoro, chloro, bromo or iodo, or fluoride, chloride, bromide or iodide.

As used herein, the term "halo-substituted alkyl" refers to an alkyl radical as described above substituted with one or more halogens included, but not limited to, chloromethyl, dichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trichloroethyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_6\text{-}C_{10})$aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

6016870 .1 12039

As used herein, the term "alkenyl" means straight or branched chain unsaturated radicals of 2 to 6 carbon atoms, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), *iso*-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

As used herein, the term "alkynyl" is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain radicals of 2 to 6 carbon atoms having one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

As used herein, the term "alkoxy" refers to O-alkyl groups, wherein alkyl is as defined above.

As used herein, the term "alkoxycarbonyl" refers to an alkoxy radical as described above connected to a carbonyl group (>C=O), which, in turn, serves as the point of attachment.

As used herein the term "aryl" means aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

As used herein "heteroaryl" group usually has one heteroatom selected from O, S and N in the ring. In addition to said heteroatom, the aromatic group may optionally have up to four N atoms in the ring. For example, heteroaryl group includes pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furyl, pyranyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), tetrazole, quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, isobenzofuranyl, benzofuryl, indolyl, quinoxalinyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

The term "heterocyclic" as used herein refers to a cyclic group containing 2-9 carbon atoms and 1-4 hetero atoms selected from N, O, S or NR'. Examples of such rings include furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and the like. Examples of said monocyclic saturated or partially saturated ring systems are tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl,

EP 0 158 870 A1 20 3 99

piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, thiomorpholine, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazine, morpholine, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

The term "phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring", as used herein, unless otherwise indicated, means a bicyclic group having a first phenyl ring covalently bound to the pyrazole nucleus and wherein said first ring is fused to a second ring comprising a 5 to 7 membered carbocycle, wherein the 5 to 7 members include the carbon atoms common to both rings. Examples of such rings include tetralin-5-yl, tetralin-6-yl, 2,3-dihydro-inden-4-yl, , 2,3-dihydro-inden-5-yl, inden-4-yl, inden-5-yl, 7,8-dihydro-naphthalen-1-yl, 7,8-dihydro-naphthalen-2-yl, 5,6-dihydro-naphthalen-1-yl, 5,6-dihydro-naphthalen-2-yl, 5,8-dihydro-naphthalen-1-yl, 5,8-dihydro-naphthalen-2-yl, naphthalen-1-yl, naphthalen-2-yl, 5-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptен-1-yl)-, 5-(8,9-dihydro-7H-benzocycloheptен-1-yl)-, 5-(6,7-dihydro-5H-benzocycloheptен-1-yl)-, 5-(7H-benzocycloheptен-1-yl)-, 5-(5H-benzocycloheptен-1-yl)-, 5-(9H-benzocycloheptен-1-yl)-, 5-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptен-2-yl)-, 5-(6,7-dihydro-5H-benzocycloheptен-2-yl)-, 5-(8,9-dihydro-7H-benzocycloheptен-2-yl)-, 5-(5H-benzocycloheptен-2-yl)-, 5-(9H-benzocycloheptен-2-yl)-, 5-(7H-benzocycloheptен-2-yl)-, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

The term "phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring", as used herein, unless otherwise indicated, means a bicyclic group having a first phenyl ring covalently bound to the pyrazole nucleus and wherein said first ring is fused to a second ring comprising a (5- to 6-membered)-heterocyclic ring, wherein the 5 to 6 members include the carbon atoms common to both rings. Said second ring comprises a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring. Examples of such rings include quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, quinolin-8-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, isoquinolin-7-yl, isoquinolin-8-yl, quinazolin-5-yl, quinazolin-6-yl, quinazolin-7-yl, quinazolin-8-yl, cinnolin-5-yl, cinnolin-6-yl, cinnolin-7-yl, cinnolin-8-yl, 4H-1,4-benzoxazin-5-yl, 4H-1,4-benzoxazin-6-yl, 4H-1,4-benzoxazin-7-yl, 4H-1,4-benzoxazin-8-yl, 4H-1,4-benzthiazin-5-yl, 4H-1,4-benzthiazin-6-yl, 4H-1,4-benzthiazin-7-yl, 4H-1,4-benzthiazin-8-yl, 1,4H-1,4-benzdiazin-5-yl, 1,4H-1,4-benzdiazin-6-yl, 1,4H-1,4-benzdiazin-7-yl, 1,4H-1,4-benzdiazin-8-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, indol-7-yl, benzo(b)thiophen-4-yl, benzo(b)thiophen-5-yl, benzo(b)thiophen-6-yl, benzo(b)thiophen-7-yl, benzofuran-4-yl,

EP0158703A1 12039

102

benzofuran-5-yl, benzofuran-6-yl, benzofuran-7-yl, benzisoxazol-4-yl, benzisoxazol-5-yl, benzisoxazol-6-yl, benzisoxazol-7-yl, benzoxazol-4-yl, benzoxazol-4-yl, benzoxazol-5-yl, benzoxazol-6-yl and benzoxazol-7-yl. Preferred fused phenylheteroaryl rings include quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzo(b)thiophenyl, benzofuranyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

The term "(5- to 7-membered)-carbocyclic", as used herein, unless otherwise indicated, means a monocyclic group containing 5 to 7 carbon atoms and optionally containing 1 or 2 double bonds. Examples of such rings include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptanyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

The term "(5- to 7-membered)-carbocyclic fused to a saturated or partially saturated (5- to 7-membered)-carbocyclic ring", as used herein, unless otherwise indicated, means a bicyclic group having a first carbocyclic ring covalently bound to the pyrazole nucleus and wherein said first ring is fused to a second ring comprising a 5 to 7 membered carbocycle, wherein the 5 to 7 members include the carbon atoms common to both rings and wherein said second ring may contain 1, 2 or 3 double bonds. Examples of such rings, wherein the fusion is so called ortho fused, include tetralin-1-yl, tetralin-2-yl, hexahydronaphthalen-1-yl, hexahydronaphthalen-2-yl, octahydronaphthalen-1-yl, octahydronaphthalen-2-yl, decalin-1-yl, decalin-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-indan-4-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-indan-5-yl, 4,5,6,7,8,9-hexahydro-indan-4-yl, 4,5,6,7,8,9-hexahydro-indan-5-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-inden-4-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-inden-5-yl, 4,5,6,7,8,9-hexahydro-inden-4-yl, 4,5,6,7,8,9-hexahydro-inden-5-yl, pentalan-1-yl, pentalan-2-yl , 4,5 dihydro-pentalan-1-yl, 4,5 dihydro-pentalan-2-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-pentalan-1-yl, 4,5,6,7 tetra-pentalan-2-yl, benzocycloheptan-5-yl, benzocycloheptan-6-yl and the like. Examples of such bicyclic rings that are not ortho fused include bicyclo[3.2.1]-octan-2-yl, bicyclo[3.2.1]-octan-3-yl, bicyclo [5.2.0]nonan-2-yl, bicyclo [5.2.0]nonan-3-yl, bicyclo [5.2.0]nonan-4-yl, bicyclo [4.3.2]undecan-7-yl, bicyclo [4.3.2]undecan-8-yl, bicyclo [4.3.2]undecan-9-yl, bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, bicyclo[2.2.2]-octan-3-yl, bicyclo[2.2.1]-heptan-2-yl, bicyclo[3.1.1]-heptan-2-yl, borneol-2-yl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

The term "(5- to 7-membered)carbocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic", as used herein, unless otherwise indicated, means a bicyclic group having a first carbocyclic ring covalently bound to the pyrazole nucleus and wherein said first ring is fused to a second ring comprising a 5 to 6 membered

EP0169701,12/02/86

143

heterocyclic ring, wherein said second 5 to 6 members include the atoms common to both rings. Said second ring comprises a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring. Examples of said bicyclic ring systems are 5,6,7,8 tetrahydro-quinolin-5-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinolin-6-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinolin-7-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinolin-8-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-isoquinolin-5-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-isoquinolin-7-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-isoquinolin-8-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinazolin-5-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinazolin-6-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinazolin-7-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-quinazolin-8-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzoxazin-5-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzoxazin-6-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzoxazin-7-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzoxazin-8-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzthiazin-5-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzthiazin-6-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzthiazin-7-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-4H-1,4-benzthiazin-8-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-1,4H-1,4-benzdiazin-5-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-1,4H-1,4-benzdiazin-6-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-1,4H-1,4-benzdiazin-7-yl, 5,6,7,8 tetrahydro-1,4H-1,4-benzdiazin-8-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-indol-4-yl, 4,5,6,7 tetrahydro indol-5-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-indol-6-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-indol-7-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzo(b)thiophen-4-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzo(b)thiophen-5-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzo(b)thiophen-6-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzo(b)thiophen-7-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzofuran-4-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzofuran-5-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzofuran-6-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzofuran-7-yl, 4.5,6,7 tetrahydro-benzisoxazol-4-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzisoxazol-5-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzisoxazol-6-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzisoxazol-7-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzoxazol-4-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzoxazol-4-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzoxazol-5-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzoxazol-6-yl, 4,5,6,7 tetrahydro-benzoxazol-7-yl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

The term "saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from –N=, -NR-, -O-, or –S-", as used herein, unless otherwise indicated, means a monocyclic (5- to 6-membered)heterocyclic ring covalently bound to the pyrazole nucleus. Said ring may contain optional double bonds so as to include saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic rings. Examples of the monocyclic aromatic ring systems are furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and the like. Examples of said monocyclic saturated or partially saturated ring systems are piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, thiomorpholine, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazine, morpholine, 1,2-

60168701.1203199

WO 2004/037796 PCT/US2003/033599

tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

The term "saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring", as used herein, unless otherwise indicated, means a bicyclic group having a first (5- to 6-membered)heterocyclic ring covalently bound to the pyrazole nucleus and wherein said first ring is fused to a second ring comprising a 5 to 6 membered heterocyclic ring, wherein said second 5 to 6 members include the atoms common to both rings. Said first and second rings comprise saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic rings. Examples of said bicyclic ring systems are indolidin-4-yl, indolidin-5-yl, quinolidin-5-yl, quinolidin-6-yl, quinolidin-7-yl, quinolidin-8-yl, isoquinolidin-5-yl, isoquinolidin-6-yl, isoquinolidin-7-yl, isoquinolidin-8-yl, quinazolidin-5-yl, quinazolidin-6-yl, quinazolidin-7-yl, quinazolidin-8-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, isobenzofuran-1-yl, isobenzofuran-3-yl, benzothiophen-2-yl, benzothiophen-3-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, isoindol-1-yl, isoindol-3-yl, cyclopentapyrid-2-yl, cyclopentapyrid-3-yl, benzoxazol-2-yl, cinnolin-4-yl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

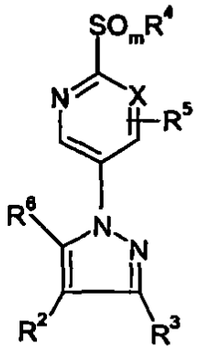
The term "saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic" as used herein, unless otherwise indicated, means a bicyclic heterocyclic group having a first ring covalently bound to the pyrazole nucleus and containing five to six ring atoms comprising one to two heteroatoms each independently selected from –N=, -NH-, -[N-(C_1-C_4)alkyl]-, -O- and –S-; wherein said first ring is fused to a second ring comprising a 5 to 6 membered heterocyclic ring, wherein said second 5 to 6 members include the atoms common to both rings. Said second ring comprises a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring. Examples of said bicyclic ring systems are pyrano[3,4b]pyrrolyl, pyrano[3,2b]pyrrolyl, pyrano[4,3b]pyrrolyl, purin-2-yl, purin-6-yl, purin-7-yl, purin-8-yl, pteridin-2-yl, pyrido[3,4b]pyridyl, pyrido[3,2b]pyridyl, pyrido[4,3b]pyridyl, naphthyridinyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

"A suitable substituent" is intended to mean a chemically and pharmaceutically acceptable functional group i.e., a moiety that does not negate the inhibitory activity of the inventive compounds. Such suitable substituents may be routinely selected by those skilled in the art. Illustrative examples of suitable substituents include, but are not limited to halo groups,

165

perfluoroalkyl groups, perfluoroalkoxy groups, alkyl groups, hydroxy groups, oxo groups, mercapto groups, alkylthio groups, alkoxy groups, aryl or heteroaryl groups, aryloxy or heteroaryloxy groups, aralkyl or heteroaralkyl groups, aralkoxy or heteroaralkoxy groups, carboxy groups, amino groups, alkyl- and dialkylamino groups, carbamoyl groups, alkylcarbonyl groups, alkoxycarbonyl groups, alkylaminocarbonyl groups dialkylamino carbonyl groups, arylcarbonyl groups, aryloxycarbonyl groups, alkylsulfonyl groups, arylsulfonyl groups and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl.

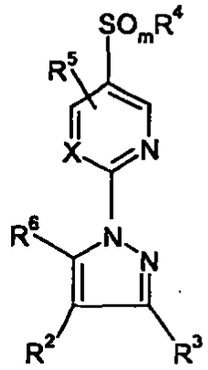
An embodiment and a preferred group of compounds of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(1) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



IA1

wherein X is CR^8 or N.

Another embodiment and a preferred group of compounds of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(2) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



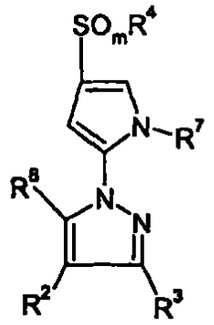
IA2

60168701.1 02039

991

wherein X is CR^5 or N.

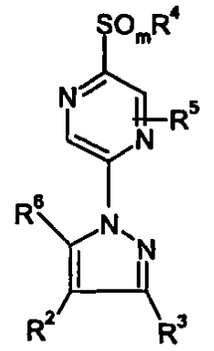
An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(3) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



IA3

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

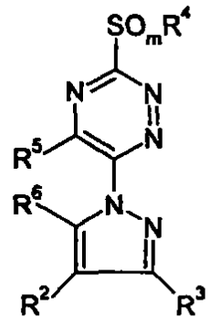
An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(4) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



IA4

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(5) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



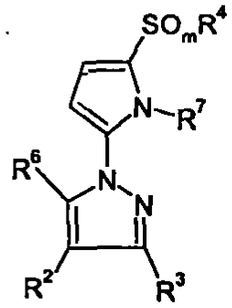
IA5

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

60158701.1203.99

147

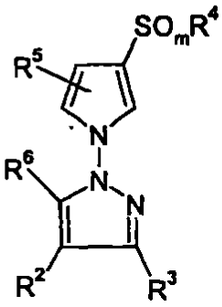
An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(6) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



IA6

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

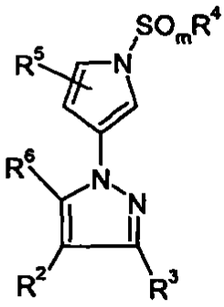
An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(7) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



IA7

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the IA(8) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



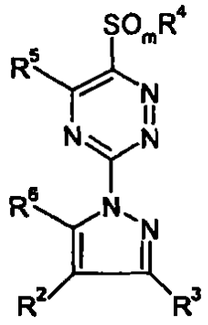
IA8

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the A(9) Group of compounds, wherein said compounds have the formula

6015870 1.1 2020399

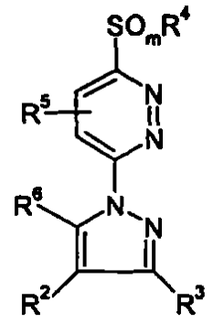
168



IA9

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the A(10) Group of compounds, wherein said compounds have the formula



IA10

wherein R^2, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined above.

An embodiment and a particularly preferred group of compounds of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^6(a) Group of compounds, wherein R^6 is phenyl optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_6)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

60168701.1 20399

149

60168701 - 120399

An embodiment of the present invention and a moderately preferred group of compounds of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^6(b) Group of compounds, wherein R^6 is phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

An embodiment and a preferred group of compounds of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^6(c) Group of compounds, wherein R^6 is phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

170

An embodiment of the present invention and a preferred group of compounds includes compounds of formula I, referred to as the R^6(d) Group of compounds, wherein R^6 is (5- to 7-membered)-carbocyclic optionally containing one or two double bonds; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may also be optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^6(e) Group of compounds, wherein R^6 is (5- to 7-membered)-carbocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^6(f) Group of compounds, wherein R^6 is (5- to 7-membered)-carbocyclic fused to a

0015870.1-120399

171

saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^8(g) Group of compounds, wherein R^8 is saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from –N=, -NR-, -O-, or –S-, wherein said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^8(h) Group of compounds, wherein R^8 is saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said saturated, partially saturated or

601587701.1 20399

172

aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_6)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the R^6(i) Group of compounds, wherein R^6 is saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S-, or –O-; wherein said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo (preferably chloro, bromo or fluoro), hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_6)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino,

amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

Subgeneric embodiments of the present invention of the "A" (i.e. A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8 and A9) and R^6 (i.e. R^6(a), R^6(b), R^6(c), R^6(d), R^6(e), R^6(f), R^6(g), R^6(h), R^6(i)) Groups of compounds are expressly contemplated by the present invention. Such subgeneric embodiments within the A1 Group of compounds include the A1 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A1-R^6(a), A1-R^6(b), A1-R^6(c), A1-R^6(d), A1-R^6(e), A1-R^6(f), A1-R^6(g), A1-R^6(h) and A1-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A2 Group of compounds include the A2 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A2-R^6(a), A2-R^6(b), A2-R^6(c), A2-R^6(d), A2-R^6(e), A2-R^6(f), A2-R^6(g), A2-R^6(h) and A2-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A3 Group of compounds include the A3 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A3-R^6(a), A3-R^6(b), A3-R^6(c), A3-R^6(d), A3-R^6(e), A3-R^6(f), A3-R^6(g), A3-R^6(h) and A3-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A4 Group of compounds include the A4 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A4-R^6(a), A4-R^6(b), A4-R^6(c), A4-R^6(d), A4-R^6(e), A4-R^6(f), A4-R^6(g), A4-R^6(h) and A4-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A5 Group of compounds include the A5 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A5-R^6(a), A5-R^6(b), A5-R^6(c), A5-R^6(d), A5-R^6(e), A5-R^6(f), A5-R^6(g), A5-R^6(h) and A5-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A6 Group of compounds include the A6 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A6-R^6(a), A6-R^6(b), A6-R^6(c), A6-R^6(d), A6-R^6(e), A6-R^6(f), A6-R^6(g), A6-R^6(h) and A6-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A7 Group of compounds include the A7 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A7-R^6(a), A7-R^6(b), A7-R^6(c), A7-R^6(d), A7-R^6(e), A7-R^6(f), A7-R^6(g), A7-R^6(h) and A7-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A8 Group of compounds include the A8 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A8-R^6(a), A8-R^6(b), A8-R^6(c), A8-R^6(d), A8-R^6(e), A8-R^6(f), A8-R^6(g), A8-R^6(h) and A8-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A9 Group of compounds include the A9 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A9-R^6(a), A9-R^6(b), A9-R^6(c), A9-R^6(d), A9-R^6(e), A9-R^6(f), A9-R^6(g), A9-R^6(h) and A9-R^6(i)). Such subgeneric embodiments within the A10 Group of compounds include the A10 group in combination with each of the R^6 groups (i.e. A10-R^6(a), A10-R^6(b), A10-R^6(c), A10-R^6(d), A10-R^6(e), A10-R^6(f), A10-R^6(g), A10-R^6(h) and A10-R^6(i)).

Preferred compounds of formula I are those compounds wherein the "A" ring is optionally substituted pyridin-2-yl or pyridin-3-yl; more preferably wherein m is 2.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^5 is phenyl optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl,

60168701.1 030959

171

60168709.1:TO7389

(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^6 is cyclohexyl optionally substituted by 1 substituent independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^2 is hydrogen, halo (more preferably chloro or fluoro, most preferably fluoro) or (C_1-C_6)alkyl, more preferably wherein R^2 is methyl or hydrogen.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^3 is cyano or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three halo atoms, more preferably wherein R^3 is $-CF_3$ or $-CF_2H$.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^4 is methyl.

Examples of specific preferred compounds of the formula I are the following:

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

{4-[2-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-dimethyl-amine;

{4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-dimethyl-amine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Bromo-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(3-Difluoromethyl-5-p-tolyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-o-tolyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(3,4-dimethyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(3-Difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonylpyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(6-methyl-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(5-Cyclohexyl-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(4-Chloro-5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine; and

171

2-(5-Cyclohexyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine.

Other compounds of formula I include the following:

5-[3-Difluoromethyl-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-N-methyl-benzamide;

{4-[2-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-dimethyl-amine;

2-Methanesulfonyl-5-(5-p-tolyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

{4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-dimethyl-amine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Bromo-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(3-Difluoromethyl-5-p-tolyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-o-tolyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

5-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[5-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

WO 01/87309 PCT/US01/15599

172

2-[3-Difluoromethyl-5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Methanesulfonyl-5-(5-o-tolyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

2-Methanesulfonyl-5-(5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

5-[5-(2-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

2-Methanesulfonyl-5-[5-(4-methylsulfanyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-naphthalen-2-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

2-[5-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[3-trifluoromethyl-5-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)- pyrazol-1-yl]-pyridine;

3-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-benzonitrile;

2-(5-Biphenyl-4-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Methanesulfonyl-5-[5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

5-[3-Difluoromethyl-5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(3,4-dimethyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-6-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(3,5-Diphenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-benzonitrile;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-methyl-3-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole;

EP01687031.2

178

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-8-methoxy-3-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole;

2-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-pyrazine;

2-(3-Difluoromethyl-5-naphthalen-2-yl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[5-(3-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-{4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-piperidin-1-yl}-benzothiazole;

3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-7-methoxy-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole;

5-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-pyrimidine;

2-(5-Cyclohexyl-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclohexyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[4-methyl-3-trifluoromethyl-5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(5-Difluoromethyl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(4-methyl-5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-naphthalen-1-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

5-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-6-methoxy-3-trifluoromethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-c]pyrazole;

2-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2-Chloro-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(4-Chloro-5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(4-Chloro-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid;

4-Chloro-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid;

5-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-[3-Difluoromethyl-5-(3,4-dimethyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-methanesulfonyl-pyridine;

6016870.1 - 203959

179

5-[5-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

2-Methanesulfonyl-5-(5-naphthalen-2-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-(Chloro-difluoro-methyl)-5-(4-chloro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[5-(3-Bromo-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2-Fluoro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-phenyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(2-methyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

1-Ethyl-5-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-2-methyl-1H-benzoimidazole;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(3-Difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonylpyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(6-methyl-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester;

WO 2004/087709 PCT/EP2004/003659

180

5-Methanesulfonyl-2-(5-p-tolyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-2-methyl-benzonitrile;

2-[5-(4-Bromo-3-methyl-phenyl)-4-ethyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Chloro-4-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenol;

5-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-2-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyrimidine;

2-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyrimidine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-naphthalen-2-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyrimidine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyrimidine;

6-Methanesulfonyl-3-(5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazine;

3-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-6-methanesulfonyl-[1,2,4]triazine;

6-Methanesulfonyl-3-(5-naphthalen-2-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazine; and

6-Methanesulfonyl-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-[1,2,4]triazine.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis (including osteoarthritis, degenerative joint disease, spondyloarthropathies, gouty arthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis and rheumatoid arthritis), fever (including rheumatic fever and fever associated with influenza and other viral infections), common cold, dysmenorrhea, menstrual cramps, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer (such as solid tumor cancer including colon cancer, breast cancer, lung cancer and prostrate cancer; hematopoietic malignancies including leukemias and lymphomas; Hodgkin's disease; aplastic anemia, skin cancer and familiar adenomatous polyposis), tissue ulceration, peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis, recurrent gastrointestinal lesion, gastrointestinal bleeding, coagulation, anemia, synovitis, gout, ankylosing spondylitis, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture), aortic aneurysm (including

60162701.1 20399

abdominal aortic aneurysm and brain aortic aneurysm), periarteritis nodosa, congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuralgia, neuro-degenerative disorders (acute and chronic), autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain (including low back and neck pain, headache and toothache), gingivitis, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, conjunctivitis, abnormal wound healing, muscle or joint sprains or strains, tendonitis, skin disorders (such as psoriasis, eczema, scleroderma and dermatitis), myasthenia gravis, polymyositis, myositis, bursitis, burns, diabetes (including types I and II diabetes, diabetic retinopathy, neuropathy and nephropathy), tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, immunodeficiency diseases (such as AIDS in humans and FLV, FIV in cats), sepsis, premature labor, hypoprothrombinemia, hemophilia, thyroiditis, sarcoidosis, Behcet's syndrome, hypersensitivity, kidney disease, Rickettsial infections (such as Lyme disease, Erlichiosis), Protozoan diseases (such as malaria, giardia, coccidia), reproductive disorders (preferably in livestock), and septic shock in a mammal, preferably a human, cat livestock or a dog, comprising an amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in such treatment and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of a disorder or condition that can be treated by selectively inhibiting COX-2 in a mammal, preferably a human, cat, livestock or dog, comprising a COX-2 selective inhibiting effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method for treating a condition selected from the group consisting of arthritis (including osteoarthritis, degenerative joint disease, spondyloarthropathies, gouty arthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis and rheumatoid arthritis), fever (including rheumatic fever and fever associated with influenza and other viral infections), common cold, dysmenorrhea, menstrual cramps, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer (such as solid tumor cancer including colon cancer, breast cancer, lung cancer and prostrate cancer; hematopoietic malignancies including leukemias and lymphomas; Hodgkin's disease; aplastic anemia, skin cancer and familiar adenomatous polyposis), tissue ulceration, peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis, recurrent gastrointestinal lesion, gastrointestinal bleeding, coagulation, anemia, synovitis, gout, ankylosing spondylitis,

SO1998-01-22 : 09309

182

restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture), aortic aneurysm (including abdominal aortic aneurysm and brain aortic aneurysm), periarteritis nodosa, congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuralgia, neuro-degenerative disorders (acute and chronic), autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain (including low back and neck pain, headache and toothache), gingivitis, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, conjunctivitis, abnormal wound healing, muscle or joint sprains or strains, tendonitis, skin disorders (such as psoriasis, eczema, scleroderma and dermatitis), myasthenia gravis, polymyositis, myositis, bursitis, burns, diabetes (including types I and II diabetes, diabetic retinopathy, neuropathy and nephropathy), tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, immunodeficiency diseases (such as AIDS in humans and FLV, FIV in cats), sepsis, premature labor, hypoprothrombinemia, hemophilia, thyroiditis, sarcoidosis, Behcet's syndrome, hypersensitivity, kidney disease, Rickettsial infections (such as Lyme disease, Erlichiosis), Protozoan diseases (such as malaria, giardia, coccidia), reproductive disorders (preferably in livestock) and septic shock in a mammal, preferably a human, cat livestock or a dog, comprising administering to said mammal an amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in treating such a condition.

The present invention also relates to a method for treating a disorder or condition that can be treated or prevented by selectively inhibiting COX-2 in a mammal, preferably a human, cat livestock or a dog, comprising administering to a mammal requiring such treatment a COX-2 selective inhibiting effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

This invention also relates to a method of or a pharmaceutical composition for treating inflammatory processes and diseases comprising administering a compound of formula I of this invention or its salt to a mammal including a human, cat, livestock or dog, wherein said inflammatory processes and diseases are defined as above, and said inhibitory compound is used in combination with one or more other therapeutically active agents under the following conditions:

A.) where a joint has become seriously inflammed as well as infected at the same time by bacteria, fungi, protozoa, and/or virus, said inhibitory compound is administered in combination with one or more antibiotic, antifungal, antiprotozoal, and/or antiviral therapeutic agents;

60169701 • 120305

B.) where a multi-fold treatment of pain and inflammation is desired, said inhibitory compound is administered in combination with inhibitors of other mediators of inflammation, comprising one or more members independently selected from the group consisting essentially of:

(1) NSAIDs;

(2) H_1-receptor antagonists;

(3) kinin-B_1- and B_2-receptor antagonists;

(4) prostaglandin inhibitors selected from the group consisting of PGD-, PGF-PGI_2-, and PGE-receptor antagonists;

(5) thromboxane A_2 (TXA_2-) inhibitors;

(6) 5-, 12- and 15-lipoxygenase inhibitors;

(7) leukotriene LTC_4-, LTD_4/LTE_4-, and LTB_4-inhibitors;

(8) PAF-receptor antagonists;

(9) gold in the form of an aurothio group together with one or more hydrophilic groups;

(10) immunosuppressive agents selected from the group consisting of cyclosporine, azathioprine, and methotrexate;

(11) anti-inflammatory glucocorticoids;

(12) penicillamine;

(13) hydroxychloroquine;

(14) anti-gout agents including colchicine; xanthine oxidase inhibitors including allopurinol; and uricosuric agents selected from probenecid, sulfinpyrazone, and benzbromarone;

C. where older mammals are being treated for disease conditions, syndromes and symptoms found in geriatric mammals, said inhibitory compound is administered in combination with one or more members independently selected from the group consisting essentially of:

(1) cognitive therapeutics to counteract memory loss and impairment;

(2) anti-hypertensives and other cardiovascular drugs intended to offset the consequences of atherosclerosis, hypertension, myocardial ischemia, angina, congestive heart failure, and myocardial infarction, selected from the group consisting of:

a. diuretics;

b. vasodilators;

c. β-adrenergic receptor antagonists;

d. angiotensin-II converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors), alone or optionally together with neutral endopeptidase inhibitors;

5016870 1.1203 99

1811

e. angiotensin II receptor antagonists;

f. renin inhibitors;

g. calcium channel blockers;

h. sympatholytic agents;

i. α_2-adrenergic agonists;

j. α-adrenergic receptor antagonists; and

k. HMG-CoA-reductase inhibitors (anti-hypercholesterolemics);

(3) antineoplastic agents selected from:

a. antimitotic drugs selected from:

i. vinca alkaloids selected from:

[1] vinblastine, and

[2] vincristine;

(4) growth hormone secretagogues;

(5) strong analgesics;

(6) local and systemic anesthetics; and

(7) H_2 -receptor antagonists, proton pump inhibitors, and other gastroprotective agents.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The term "livestock animals" as used herein refers to domesticated quadrupeds, which includes those being raised for meat and various byproducts, *e.g.*, a bovine animal including cattle and other members of the genus *Bos*, a porcine animal including domestic swine and other members of the genus *Sus*, an ovine animal including sheep and other members of the genus *Ovis*, domestic goats and other members of the genus *Capra*; domesticated quadrupeds being raised for specialized tasks such as use as a beast of burden, *e.g.*, an equine animal including domestic horses and other members of the family Equidae, genus *Equus*, or for searching and sentinel duty, *e.g.*, a canine animal including domestic dogs and other members of the genus *Canis*; and domesticated quadrupeds being raised primarily for recreational purposes, *e.g.*, members of *Equus* and *Canis*, as well as a feline animal including domestic cats and other members of the family Felidae, genus *Felis*.

"Companion animals" as used herein refers to cats and dogs. As used herein, the term "dog(s)" denotes any member of the species *Canis familiaris* , of which there are a large number of different breeds. While laboratory determinations of biological activity may have been carried out using a particular breed, it is contemplated that the inhibitory compounds of

015837.01-1203599

185

the present invention will be found to be useful for treating pain and inflammation in any of these numerous breeds. Dogs represent a particularly preferred class of patients in that they are well known as being very susceptible to chronic inflammatory processes such as osteoarthritis and degenerative joint disease, which in dogs often results from a variety of developmental diseases, *e.g.*, hip dysplasia and osteochondrosis, as well as from traumatic injuries to joints. Conventional NSAIDs, if used in canine therapy, have the potential for serious adverse gastrointestinal reactions and other adverse reactions including kidney and liver toxicity. Gastrointestinal effects such as single or multiple ulcerations, including perforation and hemorrhage of the esophagus, stomach, duodenum or small and large intestine, are usually debilitating, but can often be severe or even fatal.

WO 01/68078 PCT/US01/06599

The term "treating reproductive disorders (preferably in livestock)" as used herein refers to the use of the COX-2 inhibitors of the invention in mammals, preferably livestock animals (cattle, pigs, sheep, goats or horses), during the estrus cycle to control the time of onset of estrus by blocking the uterine signal for lysis of the corpus luteum, i.e. F-series prostaglandins, then removing the inhibition when the onset of estrus is desired. There are settings where it is useful to control or synchronize the time of estrus, especially when artificial insemination or embryo transfer are to be performed. Such use also includes enhancing the rate of embryo survival in pregnant livestock animals. Blocking F-series prostaglandin release can have several beneficial actions including reducing uterine contractions, enhancing uteroplacental bloodflow, supporting recognition of pregnancy, and postponing lysis of the corpus luteum at the time when estrus would have occurred had the animal not become pregnant (around Day 21 of pregnancy). Such treatment also abrogates the effects of stress on reproduction. For example reductions in fertility caused by excessive heat, negative energy balance and other stresses which have a COX-2 mediated component, as does abortion induced by stress such as heat, transportation, co-mingling, palpation, infection, etc. Such treatment is also useful to control the time of parturition, which is accompanied by release of F-series prostaglandins that lead to lysis of the corpus luteum. Inhibition of COX-2 would block the onset of premature labor in livestock animals, allowing the offspring time to mature before birth. Also there are settings where controlling the time of parturition is a useful tool for management of pregnant animals.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F,

186

60168703.1 050202

and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing prodrugs of compounds of the formula I. This invention also encompasses methods of treating or preventing disorders that can be treated or prevented by the selective inhibition of COX-2 comprising administering prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy, carboxylic acid ester, sulfonamide or carboxylic groups (especially alkyl-S- and alkyl-(S=O)-) can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters are covalently bonded to the above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug sidechain. Prodrugs also include metabolically labile groups such as ethers, acetates, mercaptans and sulfoxides.

One of ordinary skill in the art will appreciate that the compounds of the invention are useful in treating a diverse array of diseases. One of ordinary skill in the art will also appreciate that when using the compounds of the invention in the treatment of a specific disease that the compounds of the invention may be combined with various existing therapeutic agents used for that disease.

187

For the treatment of rheumatoid arthritis, the compounds of the invention may be combined with agents such as TNF-α inhibitors such as anti-TNF monoclonal antibodies and TNF receptor immunoglobulin molecules (such as Enbrel®), low dose methotrexate, lefunimide, hydroxychloroquine, d-penicilamine, auranofin or parenteral or oral gold.

The compounds of the invention can also be used in combination with existing therapeutic agents for the treatment of osteoarthritis. Suitable agents to be used in combination include standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as celecoxib and rofecoxib, analgesics and intraarticular therapies such as corticosteroids and hyaluronic acids such as hyalgan and synvisc.

The active ingredient of the present invention may be administered in combination with inhibitors of other mediators of inflammation, comprising one or more members selected from the group consisting essentially of the classes of such inhibitors and examples thereof which include, matrix metalloproteinase inhibitors, aggrecanase inhibitors, TACE inhibitors, leucotriene receptor antagonists, IL-1 processing and release inhibitors, ILra, H_1 -receptor antagonists; kinin-B_1 - and B_2 -receptor antagonists; prostaglandin inhibitors such as PGD-, PGF- PGI_2 -, and PGE-receptor antagonists; thromboxane A_2 (TXA2-) inhibitors; 5- and 12-lipoxygenase inhibitors; leukotriene LTC_4 -, LTD_4/LTE_4 -, and LTB_4 -inhibitors; PAF-receptor antagonists; gold in the form of an aurothio group together with various hydrophilic groups; immunosuppressive agents, *e.g.*, cyclosporine, azathioprine, and methotrexate; anti-inflammatory glucocorticoids; penicillamine; hydroxychloroquine; anti-gout agents, *e.g.*, colchicine, xanthine oxidase inhibitors, *e.g.*, allopurinol, and uricosuric agents, *e.g.*, probenecid, sulfinpyrazone, and benzbromarone.

The compounds of the present invention may also be used in combination with anticancer agents such as endostatin and angiostatin or cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and alkaloids, such as vincristine, and antimetabolites such as methotrexate.

The compounds of the present invention may also be used in combination with anti-hypertensives and other cardiovascular drugs intended to offset the consequences of atherosclerosis, including hypertension, myocardial ischemia including angina, congestive heart failure, and myocardial infarction, selected from vasodilators such as hydralazine, β-adrenergic receptor antagonists such as propranolol, calcium channel blockers such as nifedipine, α_2-adrenergic agonists such as clonidine, α-adrenergic receptor antagonists such

188

as prazosin, and HMG-CoA-reductase inhibitors (anti-hypercholesterolemics) such as lovastatin or atorvastatin.

The active ingredient of the present invention may also be administered in combination with one or more antibiotic, antifungal, antiprotozoal, antiviral or similar therapeutic agents.

The compounds of the present invention may also be used in combination with CNS agents such as antidepressants (such as sertraline), anti-Parkinsonian drugs (such as L-dopa, requip, mirapex, MAOB inhibitors such as selegine and rasagiline, comP inhibitors such as Tasmar, A-2 inhibitors, dopamine reuptake inhibitors, NMDA antagonists, nicotine agonists, dopamine agonists and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), and anti-Alzheimer's drugs such as donepezil, tacrine, COX-2 inhibitors, propentofylline or metryfonate.

The compounds of the present invention may also be used in combination with osteoporosis agents such as roloxifene, lasofoxifene, droloxifene or fosomax and immunosuppressant agents such as FK-506 and rapamycin.

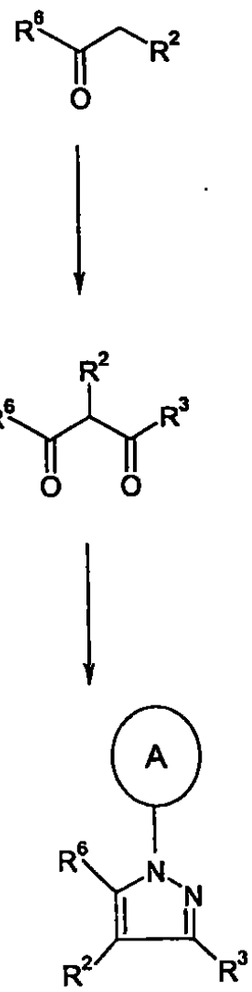
The present invention also relates to the formulation of the active agents of the present invention alone or with one or more other therapeutic agents which are to form the intended combination, including wherein said different drugs have varying half-lives, by creating controlled-release forms of said drugs with different release times which achieves relatively uniform dosing; or, in the case of non-human patients, a medicated feed dosage form in which said drugs used in the combination are present together in admixture in said feed composition. There is further provided in accordance with the present invention co-administration in which the combination of drugs is achieved by the simultaneous administration of said drugs to be given in combination; including co-administration by means of different dosage forms and routes of administration; the use of combinations in accordance with different but regular and continuous dosing schedules whereby desired plasma levels of said drugs involved are maintained in the patient being treated, even though the individual drugs making up said combination are not being administered to said patient simultaneously.

9015870.1 030605

Detailed Description of the Invention

Compounds of the formula I may be prepared according to the following reaction schemes and discussion. Unless otherwise indicated, R^2 through R^8, A, X and m in the reaction schemes and discussion that follow are as defined above.

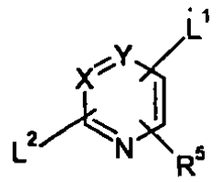
SCHEME 1



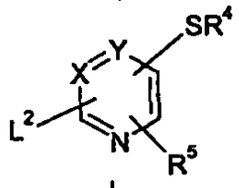
66602-704 9709

190

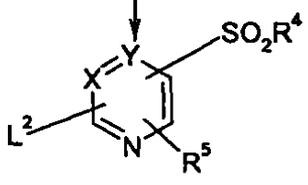
SCHEME 2



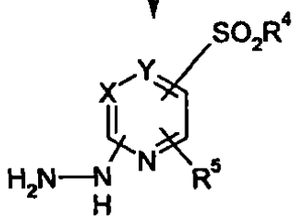
VIII



VII



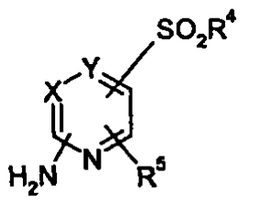
VI



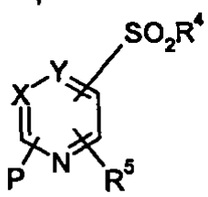
V

60169701 · 150595

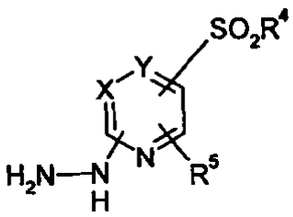
SCHEME 3



IX



X

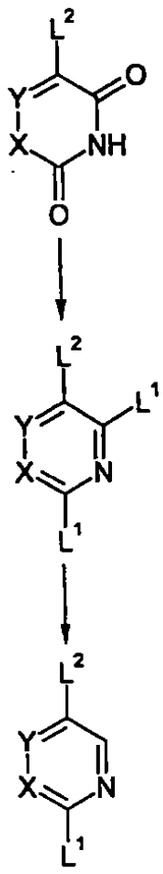


V

6016870.1 030399

WO 2004/069159 PCT/US2004/001701

SCHEME 4



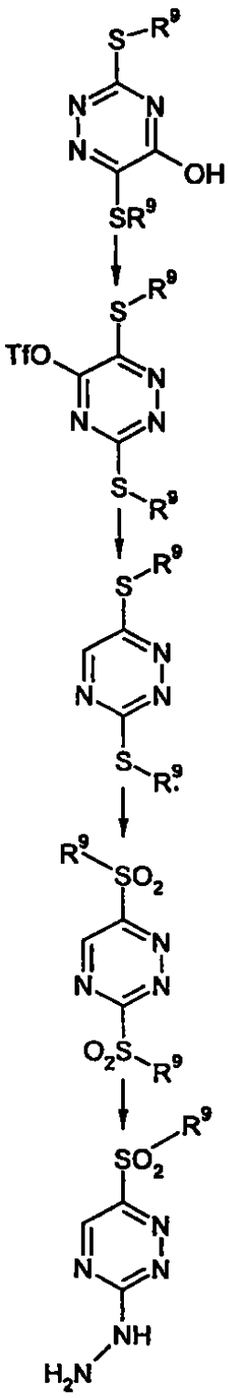
XII

XIII

XIV

193

SCHEME 5



XVIII

XVII

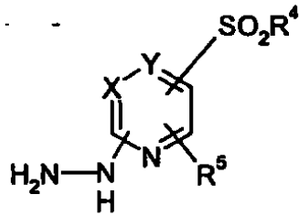
XVI

XV

V'

6016870 1-120399

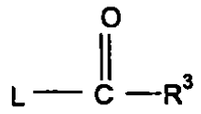
Scheme 1 illustrates a method of synthesizing compounds of the formula I. Referring to Scheme 1, a compound of the formula I is prepared from a compound of formula II by reaction with a compound of the formula



V

under acidic, neutral or basic conditions, preferably in the presence of acid or the acid salt of the compound of formula V in a suitable solvent or solvent mixture. Suitable solvents include alcohols, such as ethanol, trifluoroethanol, methanol, propanol, isopropanol or butanol; dimethyl sulfoxide (DMSO), N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA), N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), benzene, toluene or chloroform, preferably an alcohol, most preferably ethanol or isopropanol. Preferred acids are hydrochloric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid and sulfuric acid. This reaction is generally carried out at a temperature from about 0°C to about 140°C, preferably at about the reflux temperature of the polar solvent.

The compound of formula II is prepared from a compound of the formula III by reaction with a compound of the formula



IV

wherein L is a leaving group, in the presence of a base and a solvent. Suitable reagents of formula IV include ester or ester equivalents such as acylimidazole, dialkylamide, dialkylacetal, halides and thioesters, preferably acylimidazole. Suitable bases include potassium carbonate (K_2CO_3), sodium carbonate (Na_2CO_3), sodium hydride (NaH), sodium methoxide, potassium-tert.-butoxide, lithium diisopropylamide, pyrrolidine and piperidine, preferably sodium methoxide. These reactions can be carried out in a solvent such as di-(alkyl)ether (preferably dimethoxyethane), tetrahydrofuran (THF), methanol, dichloromethane, methyl tert-butyl ether, dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA) or DMSO, preferably dimethoxyethane. Reaction temperatures can range from about 0°C to about 150°C, preferably from about 20°C to about 25°C.

Compounds of formula III are commercially available or can be made by methods well known to those of ordinary skill in the art. Compounds of formula III can be prepared by the methods described in Aust. J. Chem., 1977, *30* , 229 and Heterocycles, 1990, *31*, 1951 and methods which are incorporated by reference. The regio isomeric pyrazole (Ia') can be

also prepared from the corresponding 1,3-diketone and an appropriate heteroaryl hydrazine according to other methods well known in the art.

Scheme 2 refers to the preparation of compounds of the formula V in a multi-step process from compounds of the formula VIII, wherein L^1 and L^2 are leaving groups such as halo. Referring to Scheme 2, compounds of the formula V are prepared from compounds of the formula VI by reaction with hydrazine (preferably anhydrous) in the presence of a polar solvent. Suitable solvents include alcohols, such as ethanol, methanol, propanol or butanol; dimethyl sulfoxide (DMSO), N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA) or N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), preferably an alcohol, most preferably ethanol. This reaction is generally carried out at a temperature from about 0°C to about 140°C, preferably at about the reflux temperature of the polar solvent. Preferably the product is isolated as a salt, such as a hydrobromide or hydrochloride salt. The hydrochloride salt is preferred.

The compound of formula VI is prepared from a compound of the formula VII by reaction with an oxidizing reagent in the presence of a solvent. Suitable oxidants include meta-chloroperbenzoic acid, hydrogen peroxide, sodium perborate, or Oxone®. Suitable solvents or solvent mixtures include methanol-water, dioxane-water, tetrahydrofuran-water, methylene chloride, or chloroform, preferably methanol-water. Suitable temperatures for the aforesaid reaction range from about 0°C to about 60°C, preferably the temperature may range from about 20°C to about 25°C (i.e. room temperature). The reaction is complete within about 0.5 hours to about 24 hours, preferably about 16 hours.

The compound of the formula VII is prepared from a compound of formula VIII by nucleophilic substitution reaction using a sulfur nucleophilic reagent such as alkylthiols, dialkyldisulfide, alkylsulfonate, sodium thioalkoxide or potassium thioalkoxide, in the presence or absence of a base in a polar solvent. Suitable bases include sodium hydroxide, triethylamine; alkyllithiums such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium, and *tert*-butyllithium; and lithium diisopropylamide, and suitable solvents include ethers such as dimethylether; alkanols such as methanol, ethanol and *tert*-butanol; a mixture of an alkanol and water; THF; benzene; toluene; xylene; DMF; DMSO; dioxane; and 1,2-dimethoxyethane. This reaction is generally carried out at a temperature from about -78°C to 200°C for from about 1 minute to 1 day.

Alternatively, compounds of the formula V may also be prepared from a compound of the formula IX by nitrosation followed by reduction as illustrated in Scheme 3. Referring to Scheme 3, a compound of the formula V is prepared by reacting a compound of formula X, wherein P is –NH-NO or -N=N$^+$, with a reducing agent or catalytic hydrogenation in an inert solvent. Suitable reducing agents include metal halides such as $TiCl_3$, $SnCl_2$, zinc powder-acetic acid, sodium-ethanol, sodium-aqueous ammonia, lithium aluminum hydride and the like. Catalytic hydrogenation may be carried out using a catalyst such as palladium on carbon

6015870.1 120399

(Pd/C), palladium on barium sulfate ($Pd/BaSO_4$), platinum on carbon (Pt/C), or tris(triphenylphosphine) rhodium chloride (Wilkinson's catalyst), in an appropriate solvent such as methanol, ethanol, THF, dioxane or ethyl acetate, at a pressure from about 1 to about 5 atmospheres and a temperature from about 10°C to about 60°C. The following conditions are preferred: Pd on carbon, methanol at 25°C and 50 psi of hydrogen gas pressure. This method also provides for introduction of hydrogen isotopes (i.e., deuterium, or tritium) by replacing $^1H_2$ with $^2H_2$ or $^3H_2$ in the above procedure. Compounds of formula V thus obtained may be isolated as an acid addition salt such as hydrochloride.

A compound of the formula X, wherein P is –NH-NO or -N=N$^+$, can be prepared by reaction of a compound of the formula IX with a suitable reagent. Typical reagents include sodium nitrite in an aqueous medium (e.g., hydrochloric acid in water); others include nitrosyl chloride, nitrogen oxides and nitrile ethers. This reaction is typically carried out at about 0°C for from about 1 minute to 10 hours.

Compounds of formula IX are commercially available or can be prepared by methods well known to those of ordinary skill in the art (e.g., F. Walker et al., J. Chem. Soc. 1939, 1948).

Compounds of the formula V may be also prepared according to known methods disclosed in *Collection Czechoslov. Chem. Common.* Vol. 37, p. 1721, 1972 by J. Vavrina *et al.*

Scheme 4 illustrates preparation methods for synthesizing compounds of formula XIV (i.e., pyrimidine compounds of formula VIII which can be used in Scheme 2) wherein X and Y are independently NH or CR^8; and both L^1 and L^2 are leaving groups. Referring to Scheme 4, a diketone compound of formula XII may be subjected to substitution reaction to introduce L^1 to give the compound of formula XIII followed by reduction to give the compound of formula XIV. A typical leaving group is halo, which can be introduced by halogenation according to methods known in the art. For example, chlorination of a compound of formula XII can be carried out using a chlorinating reagent such as an excess amount of phosphoryl chloride in the presence or absence of a base such as *N,N*-diethylaniline. This reaction can typically be carried out under reflux for from about 30 minutes to about 10 hours. The subsequent reduction may be carried out using a reducing reagent such as a metal catalyst in the presence of a base in a reaction inert solvent according to known methods in the art. For example, this reaction can typically be carried out using zinc powder in the presence of ammonia in a reaction inert solvent such as benzene at about room temperature for from about 1 hour to about 1 day. Compounds of formula XIV thus obtained can be subjected to the reactions illustrated in Scheme 2.

0015870 • 1203959

6016870.1 20369

Compounds of the formula XII are commercially available or can be made by methods well known to those of ordinary skill in the art. See for example Pharmazie, 17, 135 (1961), Pharmazie, 17, 209 (1962) and J.O.C., 63, 6329 (1998).

Scheme 5 illustrates the methods for preparing compounds of formula V', wherein R^9 is alkyl, which can be converted to compounds of the formula I according to Scheme 1. Referring to Scheme 5, a compound of formula V' is prepared from a compound of formula XV by reaction with hydrazine in a polar solvent. Suitable solvents include alcohols, such as ethanol, methanol, propanol or butanol; dimethyl sulfoxide (DMSO), N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA) or N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), preferably an alcohol, most preferably ethanol. This reaction is generally carried out at a temperature from about 0°C to about 140°C, preferably at about the reflux temperature of the polar solvent. Preferably the product is isolated as a salt, such as a hydrobromide or hydrochoride salt. The hydrochloride salt is preferred.

The compound of formula XV can be prepared from a compound of formula XVI by reaction with an oxidizing reagent in the presence of a solvent. Suitable solvents or solvent mixtures include methanol-water, dioxane-water, tetrahydrofuran-water, methylene chloride, or chloroform, preferably methanol-water. Suitable temperatures for the aforesaid reaction range from about 0°C to about 60°C, preferably the temperature may range from about 20°C to about 25°C (i.e. room temperature). The reaction is complete within about 0.5 hours to about 24 hours, preferably about 16 hours.

The compound of formula XVI is prepared from a compound of formula XVII by reaction with a hydride reagent in a solvent. Suitable hydride reagents include sodiumborohydride or lithiumaluminumhydride. Suitable solvents include ether, THF, dimethylformamid, preferably ether. The aforementioned reaction is run at a temperature of about 0°C to about 25°C, preferably about 0°C. The reaction is run for a period from about 5 minutes to about 2 hours.

The compound of formula XVII, wherein Tf is a leaving group such as CF_3-SO_2, is prepared from a compound of formula XVIII by reaction with an activating reagent in the presence of a base. Suitable activating agents include triflic anhydride or phosphorous oxychloride. Suitable solvents include pyridine. The aforementioned reaction is run at a temperature of about -20°C to about 0°C for a period from about 5 minutes to about 2 hours.

The compound of formula XVIII can be prepared by methods well known to those of ordinary skill in the art such as those described in *J. Org. Chem.*, Vol. 63, p. 6329 (1998).

Other methods of preparing the compounds of Formula I are well known to those skilled in the art such as those described in Heterocycles, 31,1041 (1990). The compounds of formula (I) can also be synthesized by using the method of Kharash, Negishi, Stille, or

198

Suzuki et. al., which are well known in the art. In general, aryl/heteroaryl compounds are synthesized by a number of catalytic cross-coupling reactions from aryl/heteroaryl halides or triflates and aryl/heteroaryl metal reagents, [for example, Grignard reagent (the so-called Kharasch reaction), aryl/heteroaryl zinc reagent (the so-called Negishi reaction), aryl/heteroaryl tin reagent (the so-called Stille reaction), arylboron reagent (the so-called Suzuki reaction), aryl/heteroaryl silyl reagent, etc. (see for example S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303].

Unless indicated otherwise, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions will be conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

Those skilled in the art will appreciate that the above schemes describe general methods for preparing the compounds of the invention. Specific compounds of formula I may possess sensitive functional groups that require protecting groups when prepared with the intermediates described. Examples of suitable protecting groups may be found in T.W. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2nd Edition, New York, 1991.

SO1588701-120599

The compounds of the formula I which are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

Those compounds of the formula I which are also acidic in nature, e.g., wherein A or R^6 include a COOH or tetrazole or other acidic moiety, are capable of forming base salts with

197

various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the herein described acidic compounds of formula I. These non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

0168701 12039

METHOD FOR ASSESSING BIOLOGICAL ACTIVITIES:

The activity of the compounds of the formula (I) of the present invention was demonstrated by the following assays.

Human *in vitro* assays

Human cell-based COX-1 assay

Human peripheral blood obtained from healthy volunteers was diluted to 1/10 volume with 3.8% sodium citrate solution. The platelet-rich plasma immediately obtained was washed with 0.14 M sodium chloride containing 12 mM Tris-HCl (pH 7.4) and 1.2 mM EDTA. Platelets were then washed with platelet buffer (Hanks buffer (Ca free) containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes). Finally, the human washed platelets (HWP) were suspended in platelet buffer at the concentration of 2.85×10^8 cells/ml and stored at room temperature until use. The HWP suspension (70 µl aliquots, final 2.0×10^7 cells/ml) was placed in a 96-well U bottom plate and 10 µl aliquots of 12.6 mM calcium chloride added. Platelets were incubated with A23187 (final 10 µM, Sigma) with test compound (0.1 - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37°C for 15 minutes. The reaction was stopped by addition of EDTA (final 7.7 mM) and TxB2 in the supernatant quantitated by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

Human cell-based COX-2 assay

The human cell based COX-2 assay was carried out as previously described (Moore *et al., Inflam. Res.*, 45, 54, 1996). Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well flat bottom plate were washed with 80 ml of RPMI1640 containing 2% FBS and incubated with hIL-1β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37°C for 24

200

hours. After washing, the activated HUVECs were incubateed with test compound (final concentration; 0.1nM-1μM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37°C for 20 minutes and stimulated with A23187 (final concentration 30 mM) in Hanks buffer containing 0.2% BSA, 20 mM Hepes at 37°C for 15 minutes. 6-Keto-$PGF_{1\alpha}$, stable metabolite of PGI2, in the supernatant was quantitated by using a radioimmunoassay method (antibody; Preseptive Diagnostics, SPA; Amersham).

Canine In vitro assays

The following canine cell based COX 1 and COX-2 assays have been reported in Ricketts *et al.*, Evaluation of Selective Inhibition of Canine Cyclooxygenase 1 and 2 by Carprofen and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, American Journal of Veterinary Research, 59 (11), 1441-1446.

Protocol for Evaluation of Canine COX-1 Activity

Test drug compounds were solubilized and diluted the day before the assay was to be conducted with 0.1 mL of DMSO/9.9 mL of Hank's balanced salts solution (HBSS), and stored overnight at 4°C. On the day that the assay was carried out, citrated blood was drawn from a donor dog, centrifuged at 190 x g for 25 minutes at room temperature, and the resulting platelet-rich plasma was then transferred to a new tube for further procedures. The platelets were washed by centrifuging at 1500 x g for 10 minutes at room temperature. The platelets were washed with platelet buffer comprising Hank's buffer (Ca free) with 0.2% bovine serum albumin (BSA) and 20 mM HEPES. The platelet samples were then adjusted to 1.5 x 10^7/mL, after which 50 μl of calcium ionophore (A23187) together with a calcium chloride solution were added to 50 μl of test drug compound dilution in plates to produce final concentrations of 1.7 μM A23187 and 1.26 mM Ca. Then, 100 μl of canine washed platelets were added and the samples were incubated at 37°C for 15 minutes, after which the reaction was stopped by adding 20 μl of 77 mM EDTA. The plates were then centrifuged at 2000 x g for 10 minutes at 4°C, after which 50 μl of supernatant was assayed for thromboxane B_2 (TXB_2) by enzyme-immunoassay (EIA). The pg/mL of TXB_2 was calculated from the standard line included on each plate, from which it was possible to calculate the percent inhibition of COX-1 and the IC_{50} values for the test drug compounds.

Protocol for Evaluation of Canine COX-2 Activity

A canine histocytoma (macrophage-like) cell line from the American Type Culture Collection designated as DH82, was used in setting up the protocol for evaluating the COX-2 inhibition activity of various test drug compounds. There was added to flasks of these cells 10 μg/mL of LPS, after which the flask cultures were incubated overnight. The same test drug compound dilutions as described above for the COX-1 protocol were used for the COX-2 assay and were prepared the day before the assay was carried out. The cells were harvested

6016870.1 12/03/99

201

from the culture flasks by scraping, and were then washed with minimal Eagle's media (MEM) combined with 1% fetal bovine serum, centrifuged at 1500 rpm for 2 minutes, and adjusted to a concentration of 3.2×10^5 cells/mL. To 50 µl of test drug dilution there was added 50 µl of arachidonic acid in MEM to give a 10 µM final concentration, and there was added as well 100 µl of cell suspension to give a final concentration of 1.6×10^5 cells/mL. The test sample suspensions were incubated for 1 hour and then centrifuged at 1000 rpm for 10 minutes at 4° C, after which 50 µl aliquots of each test drug sample were delivered to EIA plates. The EIA was performed for prostaglandin E_2 (PGE_2), and the pg/mL concentration of PGE_2 was calculated from the standard line included on each plate. From this data it was possible to calculate the percent inhibition of COX-2 and the IC_{50} values for the test drug compounds. Repeated investigations of COX-1 and COX-2 inhibition were conducted over the course of several months. The results are averaged, and a single COX-1 : COX-2 ratio is calculated.

Whole blood assays for COX-1 and COX-2 are known in the art such as the methods described in C. Brideau, et al., A Human Whole Blood Assay for Clinical Evaluation of Biochemical Efficacy of Cyclooxygenase Inhibitors, *Inflammation Research*, Vol. 45, pp. 68-74 (1996). These methods may be applied with feline, canine or human blood as needed.

In vivo assays

Carrageenan induced foot edema in rats

Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan) were fasted overnight. A line was drawn using a marker above the ankle on the right hind paw and the paw volume (V0) was measured by water displacement using a plethysmometer (Muromachi). Animals were given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (2.5 ml per 100g body weight). One hour later, the animals were then injected intradermally with λ-carrageenan (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline, Zushikagaku) into right hind paw (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975) and three hours later, the paw volume (V3) was measured and the increase in volume (V3-V0) calculated. Since maximum inhibition attainable with classical NSAIDs is 60-70%, ED_{30} values were calculated.

Gastric ulceration in rats

The gastric ulcerogenicity of test compound was assessed by a modification of the conventional method (Ezer *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655, 1976; Cashin *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330 - 336, 1977). Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan), fasted overnight, were given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (1 ml per 100g body weight). Six hours after, the animals were sacrificed by cervical dislocation. The stomachs were removed and inflated with 1% formalin solution (10 ml). Stomachs were opened by cutting along the greater curvature.

60158701 • 120395

202

From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or haemorrhaging erosion (including ecchymosis), the incidence of ulceration was calculated. Animals did not have access to either food or water during the experiment.

Canine whole blood ex vivo determinations of COX-1 and COX-2 activity inhibition

The *in vivo* inhibitory potency of a test compound against COX-1 and COX-2 activity may be evaluated using an *ex vivo* procedure on canine whole blood. Three dogs were dosed with 5 mg/kg of the test compound administered by oral gavage in 0.5% methylcellulose vehicle and three dogs were untreated. A zero-hour blood sample was collected from all dogs in the study prior to dosing, followed by 2- and 8-hour post-dose blood sample collections. Test tubes were prepared containing 2μL of either (A) calcium ionophore A23187 giving a 50 μM final concentration, which stimulates the production of thromboxane B_2 (TXB_2) for COX-1 activity determination; or of (B) lipopolysaccharide (LPS) to give a 10 μg/mL final concentration, which stimulates the production of prostaglandin E_2 (PGE_2) for COX-2 activity determination. Test tubes with unstimulated vehicle were used as controls. A 500 μL sample of blood was added to each of the above-described test tubes, after which they were incubated at 37°C for one hour in the case of the calcium ionophore-containing test tubes, and overnight in the case of the LPS-containing test tubes. After incubation, 10 μL of EDTA was added to give a final concentration of 0.3%, in order to prevent coagulation of the plasma which sometimes occurs after thawing frozen plasma samples. The incubated samples were centrifuged at 4°C and the resulting plasma sample of ~200 μL was collected and stored at –20°C in polypropylene 96-well plates. In order to determine endpoints for this study, enzyme immunoassay (EIA) kits available from Cayman were used to measure production of TXB_2 and PGE_2, utilizing the principle of competitive binding of tracer to antibody and endpoint determination by colorimetry. Plasma samples were diluted to approximate the range of standard amounts which would be supplied in a diagnostic or research tools kit, *i.e.*, 1/500 for TXB_2 and 1/750 for PGE_2.

The data set out in Table 2 below show how the percent inhibition of COX-1 and COX-2 activity is calculated based on their zero hour values. The data is expressed as treatment group averages in pg/ml of TXB_2 and PGE_2 produced per sample. Plasma dilution was not factored in said data values.

The data in Table 2 show that, in this illustration, at the 5 mg/kg dose there was significant COX-2 inhibition at both timepoints. The data in Table 2 also show that at the 5 mg/kg dose there was no significant inhibition of COX-1 activity at the timepoints involved. Accordingly, the data in Table 2 clearly demonstrates that at the 5 mg/kg dosage concentration this compound possesses good COX-2 selectivity.

6016870 1.120399

TABLE 2

COX-1 ACTIVITY INHIBITION - Group Averages					
	TXB_2 Pg/mL/Well			Percent Inhibition	
Hour	0-hour	2-hour	8-hour	2-hour	8-hour
Untreated	46	45	140	2%	0%
5 mg/kg	41	38	104	7%	0%
COX-2 ACTIVITY INHIBITION - Group Averages					
	PGE_2 Pg/mL/Well			Percent Inhibition	
Hour	0-hour	2-hour	8-hour	2-hour	8-hour
Untreated	420	486	501	0%	0%
5 mg/kg	711	165	350	77%	51%

COX inhibition is observed when the measured percent inhibition is greater than that measured for untreated controls. The percent inhibition in the above table is calculated in a straightforward manner in accordance with the following equation:

$$\% \text{ Inhibition (2-hour)} = \frac{(PGE_2 \text{ at } t = 0) - (PGE_2 \text{ at } t = 2)}{(PGE_2 \text{ at } t = 0)}$$

Data Analysis

Statistical program packages, SYSTAT (SYSTAT, INC.) and StatView (Abacus Concepts, Inc.) for Macintosh were used. Differences between test compound treated group and control group were tested for using ANOVA. The IC50 (ED30) values were calculated from the equation for the log-linear regression line of concentration (dose) versus percent inhibition.

Most compounds prepared in the Working Examples as described hereinafter were tested by at least one of the methods described above, and showed IC_{50} values of 0.001 μM to 3 μM with respect to inhibition of COX-2 in either the canine or human assays.

COX-2 selectivity can be determined by ratio in terms of IC_{50} value of COX-1 inhibition to COX-2 inhibition. In general, it can be said that a compound showing a COX-2/COX-1 inhibition ratio of more than 5 has good COX-2 selectivity.

The compounds of the formula (I) of this invention can be administered via oral, parenteral, anal, buccal or topical routes to mammals (including humans, dogs, cats, horses and livestock).

In general, these compounds are most desirably administered to humans in doses ranging from 0.01 mg to 100 mg per kg of body weight per day, although variations will

6568701.10/89109

204

necessarily occur depending upon the weight, sex and condition of the subject being treated, the disease state being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of from 0.1 mg to 10 mg per kg of body weight per day, single or divided dosage is most desirably employed in humans for the treatment of abovementioned diseases.

These compounds are most desirably administered to said non-human mammals, e.g. dogs, cats, horses or livestock in an amount, expressed as mg per kg of body weight of said member per day, ranging from about 0.01 mg/kg to about 20.0 mg/kg/day, preferably from about 0.1 mg/kg to about 12.0 mg/kg/day, more preferably from about 0.5 mg/kg to about 10.0 mg/kg/day, and most preferably from about 0.5 mg/kg to about 8.0 mg/kg/day.

The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the above routes previously indicated, and such administration can be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of the invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, trochees, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various nontoxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging 5% to 70% by weight, preferably 10% to 50% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dipotassium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch and preferably corn, potato or tapioca starch, alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatine capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various combinations thereof.

0016870 1.120399

205

A preferred composition for dogs comprises an ingestible liquid peroral dosage form selected from the group consisting of a solution, suspension, emulsion, inverse emulsion, elixir, extract, tincture, and concentrate, optionally to be added to the drinking water of the dog being treated. Any of these liquid dosage forms, when formulated in accordance with methods well known in the art, can either be administered directly to the dog being treated, or may be added to the drinking water of the dog being treated. The concentrate liquid form, on the other hand, is formulated to be added first to a given amount of water, from which an aliquot amount may be withdrawn for administration directly to the dog or addition to the drinking water of the dog

A preferred composition provides delayed-, sustained-, and/or controlled-release of said anti-inflammatory selective COX-2 inhibitor. Such preferred compositions include all such dosage forms which produce ≥ 80% inhibition of COX-2 isozyme activity and result in a plasma concentration of said inhibitor of at least 3 fold the COX-2 IC_{50} for at least 4 hours; preferably for at least 8 hours; more preferably for at least 12 hours; more preferably still for at least 16 hours; even more preferably still for at least 20 hours; and most preferably for at least 24 hours. Preferably, there is included within the above-described dosage forms those which produce ≥ 80% inhibition of COX-2 isozyme activity and result in a plasma concentration of said inhibitor of at least 5 fold the COX-2 IC_{50} for at least 4 hours, preferably for at least 8 hours, more preferably for at least 12 hours, still more preferably for at least 20 hours, and most preferably for at least 24 hours. More preferably, there is included the above-described dosage forms which produce ≥ 90% inhibition of COX-2 isozyme activity and result in a plasma concentration of said inhibitor of at least 5 fold the COX-2 IC_{50} for at least 4 hours, preferably for at least 8 hours, more preferably for at least 12 hours, still more preferably for at least 20 hours, and most preferably for at least 24 hours.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH>8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this may preferably be done by way of creams, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

0015870 12/03/99

206

The compounds of formula (I) may also be administered in the form of suppositories for rectal or vaginal administration of the active ingredient. These compositions can be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature (for example, 10 °C to 32 °C) but liquid at the rectal temperature and will melt in the rectum or vagina to release the active ingredient. Such materials are polyethylene glycols, cocoa butter, suppository and wax.

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

For transdermal administration, transdermal patches prepared in accordance with well known drug delivery technology may be prepared and applied to the skin of a mammal, preferably a human or a dog, to be treated, whereafter the active agent by reason of its formulated solubility characteristics migrates across the epidermis and into the dermal layers of the skin where it is taken up as part of the general circulation, ultimately providing systemic distribution of the active ingredient over a desired, extended period of time. Also included are implants which are placed beneath the epidermal layer of the skin, *i.e.* between the epidermis and the dermis of the skin of the patient being treated. Such an implant will be formulated in accordance with well known principles and materials commonly used in this delivery technology, and may be prepared in such a way as to provide controlled-, sustained-, and/or delayed-release of the active ingredient into the systemic circulation of the patient. Such subepidermal (subcuticular) implants provide the same facility of installation and delivery efficiency as transdermal patches, but without the limitation of being subject to degradation, damage or accidental removal as a consequence of being exposed on the top layer of the patient's skin.

WO 2016/170399 PCT/IB2016/052207

EXAMPLES

The following examples contain detailed descriptions of the methods of the preparation of compounds of formula (I). These detailed descriptions fall within the scope of the invention and serve to exemplify the above described general synthetic procedures which form part of the invention. These detailed descriptions are presented for illustrative purposes only and are not intended to restrict the scope of the present invention.

The invention is illustrated in the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise: all operations were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of 18-25 °C; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure with a bath of up to 60 °C; reactions were monitored by thin layer chromatography (tlc) and reaction times are given for illustration only; melting points (m.p.) given are uncorrected (polymorphism may result in different melting points); structure and purity of all isolated compounds were assured by at least one of the following techniques: tlc

207

(Merck silica gel 60 F-254 precoated plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR) or infrared spectroscopy (IR). IR data were obtained on a FTIR 8200 (SHIMAZU Spectrometer). Yields are given for illustrative purposes only. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Low-resolution mass spectral data (EI) were obtained on a Automass 120 (JEOL) mass spectrometer. Liquid Chromatography data was collected on a Hewlett Packard 1100 Liquid Chromatography/ Mass Selective Detector (LC/MSD). Analysis was performed on a Luna C-18 column with dimensions of 3.0x150 mm. The flow rate was 0.425 ml/minute running a gradient of 50% 0.1% aqueous formic acid and 50% acetonitrile to 100% acetonitrile in 15 minutes. The ionization type for the mass detector of the Mass Spectrophotometer was atmospheric pressure electrospray in the positive ion mode with a fragmentor voltage of 50 volts. NMR data was determined at 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer) using deuterated chloroform (99.8% D), methanol (99.8% D) or dimethylsulfoxide (99.9% D) as solvent unless indicated otherwise, relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard in parts per million (ppm); conventional abbreviations used are: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, etc.

EP01687001.1203999

The following abbrevation are used:

THF:	tetrahydrofuran
CH_2Cl_2:	dichloromethane
$NaHCO_3$:	sodium bicarbonate
HCl:	hydrogen chloride
$MgSO_4$:	magnesium sulfate
Na_2SO_4:	sodium sulfate
DME:	dimethoxyethane
n-BuLi:	n-butyllithium
DMF:	dimethylformamide

EXAMPLE 1

2-[5-(2,3-DIHYDRO-BENZOFURAN-6-YL)-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL]-5-METHANESULFONYL-PYRIDINE

5-Hydrazino-2-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (66 mg, 0.30 mmol) was added to a solution of 4,4,4-Trifluoro-1-[4-(benzodihydrofur-4-yl)butane-1,3-dione from Preparation 4 (0.91 mg, 0.35 mmol) in ethanol (3.5 mL). The mixture was heated at reflux temperature for 18 hours and cooled down to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude mixture was subjected to preparative thin layer chromatographic (TLC) (1000um plate) purification with dichloromethane as eluant. The desired product was isolated

208

after the band containing the product was washed with ethyl acetate and concentrated in vacuo to provide 40.7 mg of a white solid.

EXAMPLE 2

5-METHANESULFONYL-2-(5-PHENYL-PYRAZOL-1-YL)-PYRIDINE

5-Hydrazino-2-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (105.5 mg, 0.47 mmol) was added to a solution of 3-phenyl-2-propynal (commercially available)(73.3 mg, 0.56 mmol) in trifluoroethanol (3.5 mL). The mixture was heated at reflux temperature for 18 hours and cooled down to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude mixture was subjected to preparative thin layer chromatographic (TLC) (1000um plate) purification with dichloromethane as eluant. The desired product was isolated after the band containing the product was washed with ethyl acetate and concentrated in vacuo to provide 28 mg of a pale white solid.

EXAMPLE 3

2-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine

To a mixture of the 2-hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine (106mg, 4.05mmol) and 4,4,4-trifluoro-1-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-butanedione (105mg, 3.68mmol) in dry trifluoroethanol (6 ml) was added a catalytic amount of concentrated sulfuric acid (about 0.25 ml) and the mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to room temperture, concentrated, and diluted with water (25 ml) and neutralized with saturated $NaHCO_3$ to pH about 7 and then extracted with EtOAc (50ml x 3). The organic layer was washed with brine (100 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the crude solid. The solid was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/hexane (1/4) to give the desired product as a white solid (134mg, 83% yield).

Liquid chromatography yielded product eluting at 12.022 minutes with major mass spectra fragment peaks at 438.2, 436.2 and 400.2 AMU.

EXAMPLE 4

4,4,4-TRIFLUORO-1-CYCLOHEXYL-1,3-BUTANEDIONE (STEP 1)

To a stirred solution of cyclohexylmethylketone (2.75 g, 21.8 mmol) in DME (200 mL) was added ethyl trifluoroacetate (7.79 ml, 65.4 mmol) and sodium methoxide (7.71 g, 131 mmol), and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature overnight. EtOAc (500 ml) and water (50 ml) were added, and the pH of the aqueous layer was adjusted to 6 by addition of 1 N HCl solution. The organic layer was washed with brine (50 ml), dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to give the title compound in quantitative yield. This was used for the next coupling step without further purification.

6015870 01.2003 99

209

2-(5-Cyclohexyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine (Step 2)

2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (425.2 mg, 1.9 mmol) and TFA (0.44 mL, 5.7 mmol) were mixed in trifluoroethanol (15 mL) and heated at reflux temperature for 15 minutes 4,4,4-trifluoro-1-cyclohexyl-1,3-butanedione (422 mg, 1.9 mmol) in trifluoroethanol (5 ml) was added. The resulting reaction mixture was heated at reflux temperature for 3 hours. The solvent was then removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with brine and concentrated in vacuo. The product was purified by flash chromatography using 7:2:0.5 of hexane:diethylamine:methanol to give the title compound (305 mg, 43%).

EXAMPLE 5

4,4-DIFLUORO-1-CYCLOHEXYL-1,3-BUTANEDIONE (STEP 1)

To a stirred solution of cyclohexylmethylketone (2.52 g, 20 mmol) in DME (50 mL) at –20 °C was added ethyl difluoroacetate (7.44 g, 60 mmol) and sodium methoxide (6.48 g, 120 mmol), and the resulting reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. EtOAc (500 ml) and water (50 ml) were added, and the pH of the aqueous layer was adjusted to 6 by addition of 1 N HCl solution. The organic layer was washed with brine (50 ml), dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to give the title (3.8 g, 93%). This was used for the next coupling step without further purification.

2-(5-Cyclohexyl-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine (Step 2)

2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (448 mg, 2 mmol) and TFA (1.38 mL, 18 mmol) were mixed in trifluoroethanol (10 mL) and stirred for 5 minutes 4,4-Difluoro-1-cyclohexyl-1,3-butanedione (408 mg, 2 mmol) was added. The resulting reaction mixture was heated at reflux temperature for 60 hours. The solvent was then removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with brine and concentrated *in vacuo*. The product was purified by recrystallization from 3:1 of isooctane:methylene chloride to give the title compound (346 mg, 49%).

EXAMPLE 6

1-(3-CHLORO-4-METHOXYPHENYL)ETHANONE (STEP 1)

To a stirred solution of 1-(3-chloro-4-hydroxylphenyl)ethanone (1.7 g, 10 mmol) in DMF was added K_2CO_3 (1.52 g, 11 mmol), 2 N NaOH solution (5 ml), and MeI (0.68 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Another 1.24 ml of MeI was added, and the reaction mixture was stirred for an additional 30 minutes. Water (50 ml) was added, and the product was extracted with 200 ml of EtOAc and 100 ml of benzene. The organic layer was washed with brine (50 ml), and dried with $MgSO_4$, and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound in quantitative yield.

210

4,4,4-Trifluoro-1-(3-chloro-4-methoxylphenyl)-1,3-butanedione (Step 2)

To stirred solution of 1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethanone (2.2 g, 12 mmol) in DME was added ethyl trifluoroacetate (4.28 ml, 36 mmol) and sodium methoxide (4.25 g, 72 mmol), and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. EtOAc (200 ml) and water (50 ml) were added, and the pH of the aqueous layer was adjusted to 6 by addition of 1 N HCl solution. The organic layer was washed with brine (50 ml), dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to give the title compound in quantitative yield. This was used for the next coupling step without further purification.

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]5-methanesulfonylpyridine (Step 3)

4,4,4-Trifluoro-1-(3-chloro-4-methoxylphenyl)-1,3-butanedione (1.2g, 4.29 mmol) and 2-hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (1.00g, 4.46 mmol) were mixed in ethanol (60 ml), and the resulting reaction mixture was heated at reflux temperature overnight. The reaction mixture was then cooled to room temperature, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (250 ml), and the organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution, brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography first using 7:3:1 of hexane:diethylamine:methanol and then 20% hexane in methylene chloride to give the title compound (570 mg, 31%).

601 8701.1203 09

EXAMPLE 7

1-(3-METHYL-4-METHOXYPHENYL)ETHANONE (STEP 1)

To a stirred solution of 1-(3-methyl-4-hydroxylphenyl)ethanone (15.02 g, 100 mmol) in MeOH was added K_2CO_3 (41.5 g, 300 mmol), and MeI (28.4 g, 200 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Another 56.7g of MeI was added, and the reaction mixture was stirred for an additional 2 hours. Water (50 ml) was added, and the product was extracted with 600 ml of EtOAc. The organic layer was washed with brine (250 ml), and dried with Na_2SO_4, and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound (10.2 g, 62%).

4,4,4-Trifluoro-1-(3-methyl-4-methoxylphenyl)-1,3-butanedione (Step 2)

To stirred solution of 1-(3-methyl-4-methoxyphenyl)ethanone (3.29 g, 20 mmol) in DME was added ethyl trifluoroacetate (5.68 g, 40 mmol) and sodium methoxide (4.32 g, 80 mmol), and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature overnight. EtOAc (200 ml) and water (50 ml) were added, and the pH of the aqueous layer was adjusted to 6 by addition of 1 N HCl solution. The organic layer was washed with brine (50 ml), dried over Na_2SO_4, and concentrated *in vacuo* to give the crude product which was recrystallized from isooctane to give the title compound (3.2 g, 62%).

211

60168701.1203599

2-[5-(3-Methyl-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]5-methanesulfonylpyridine (Step 3)

4,4,4-Trifluoro-1-(3-methyl-4-methoxylphenyl)-1,3-butanedione (0.78 g, 3 mmol) and 2-hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (0.671 g, 3 mmol) were mixed in ethanol (60 ml), and the resulting reaction mixture was heated at reflux temperature for 72 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (250 ml), and the organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution, brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified first by flash chromatography using 40% hexane in methylene chlorideto and then by recrystallization from 3:1 of isooctane:methylene chloride to give the title compound (535 mg, 43%).

EXAMPLE 8

4,4,4-TRIFLUORO-1-(1-CYCLOHEXENYL)-1,3-BUTANEDIONE (STEP 1)

To a stirred solution of 1-cyclohexenylmethylketone (1 ml, 7.8 mmol) in DME (50 ml) was added ethyl trifluoroacetate (2.8 ml, 23.4 mmol) and sodium methoxide (2.2 g, 39 mmol), and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature overnight. EtOAc (200 ml) and water (50 ml) were added, and the pH of the aqueous layer was adjusted to 6 by addition of 2 N HCl solution. The organic layer was washed with brine (50 ml), dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to give the title compound in quantitative yield. This was used for the next coupling step without further purification.

2-[5-(1-Cyclohexenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine (Step 2)

2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (128 mg, 0.54 mmol) and 4,4,4-trifluoro-1-(1-cyclohexenyl)-1,3-butanedione (100 mg, 0.45 mmol) were mixed in ethanol (8 ml). The resulting reaction mixture was heated at reflux temperature for 35 hours. The solvent was then removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with brine and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography using methylene chloride to give the title compound (30.6 mg, 18%).

EXAMPLE 9

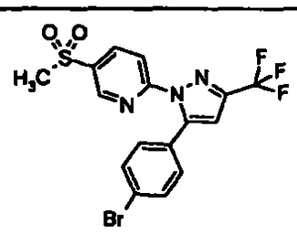
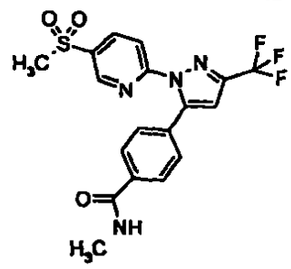
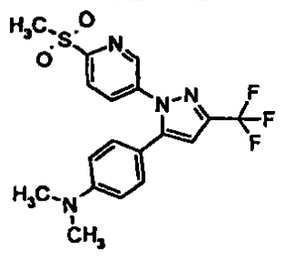
5-METHYLSULFONYL-2-[5-PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRIDINE

To a mixture of the 2-hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine (456mg, 2.04 mmol) and 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione (441mg, 2.04 mmol) in dry trifluoroethanol (30 ml) was added a catalytic amount of concentrated sulfuric acid (~0.5 ml) and the mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with

water 50 ml and neutralized with saturated $NaHCO_3$ to PH ~7 and then extracted with EtOAc (50 ml X 3). The organic layer was washed with brine (25 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the crude solid. The crude solid was recrystallized in ethanol to provide a desired product as a crystalline white solid (337 mg, 45% yield).

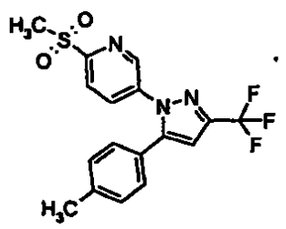
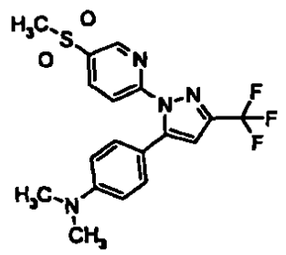
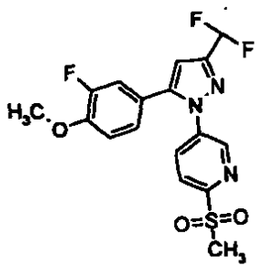
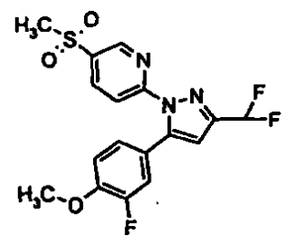
The following examples were prepared by an analogous procedure to that of Example 1, except where indicated. LC refers to liquid chromatography elution time (minutes) and MS refers to mass spectral peaks (AMU). The particular apparatus and data acquisition parameters are as defined above.

TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
10		10.846	446.2, 448.2
11		4.407	425.3
12		9.871	411.3

60163701.1 120399

TABLE 1

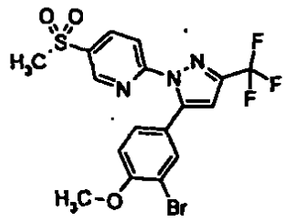
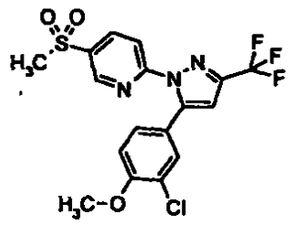
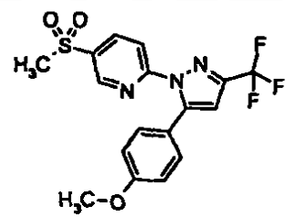
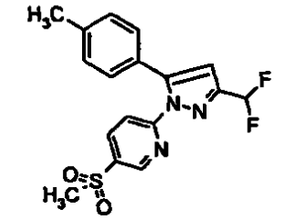
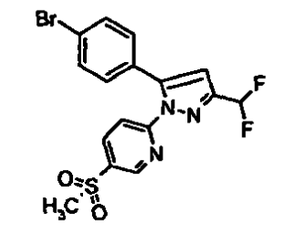
Example	Structure	LC	HRMS
13		9.617	382.3
14		9.565	411.3
15		6.888	398.3
16		7.030	398.3

60168701.120399

2111

60168701.1203939

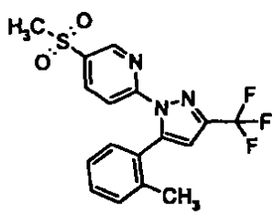
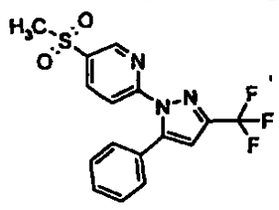
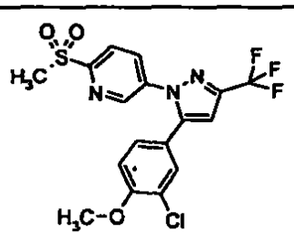
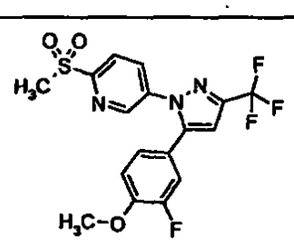
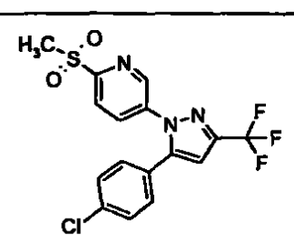
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
17		10.344	476.2, 478.2
18		9.979	432.3
19		8.779	398.3
20		8.161	364.3
21		9.226	428.2, 430.2

215

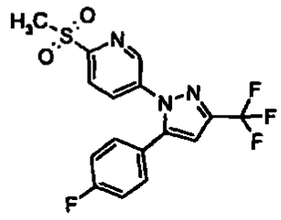
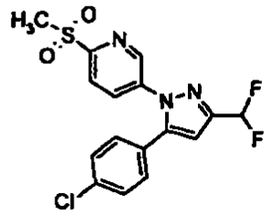
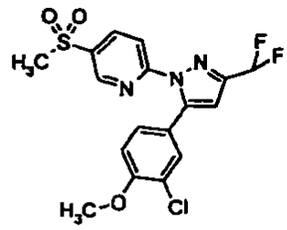
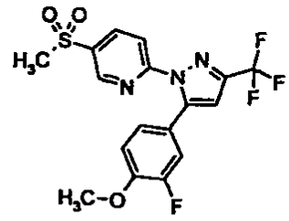
5016870 1.1203999

TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
22		10.021	382.3
23		8.650	368.2
24		9.458	432.3
25		8.581	416.3
26		9.605	402.2, 404.2

216

60168704.1 0703909

TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
27		8.413	386.2
28		8.081	384.2, 386.2
29		8.061	414.2, 416.2
30		8.881	416.3

217

6016870 · 1203999

TABLE 1

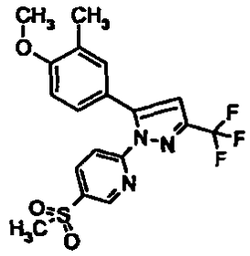
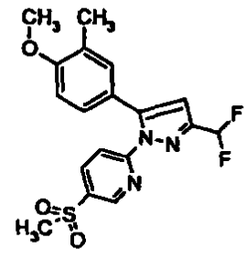
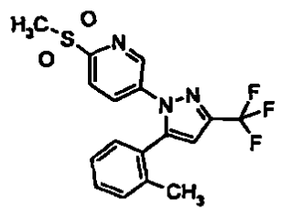
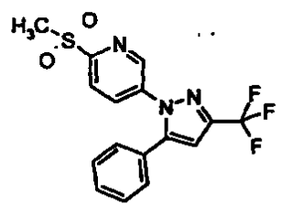
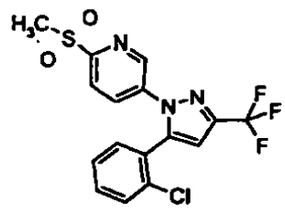
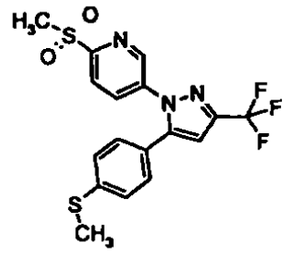
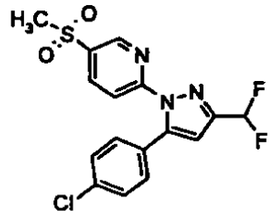
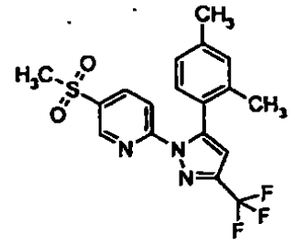
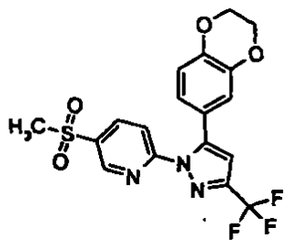
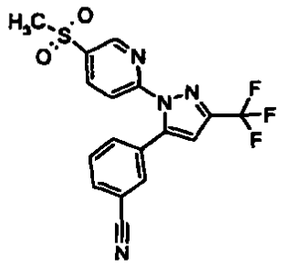
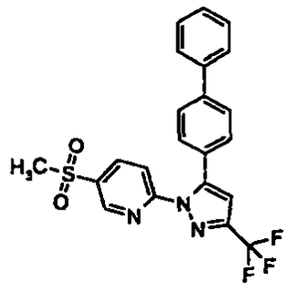
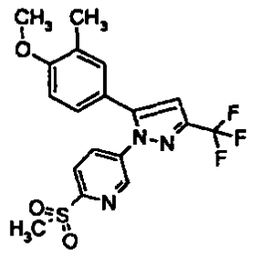
Example	Structure	LC	HRMS
31		10.271	412.3
32		8.435	394.3
33		9.233	382.3
34		8.247	368.2

TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
35		9.103	402.2, 404.2
36		9.689	414.3
37		8.685	384.2
38		11.405	396.3

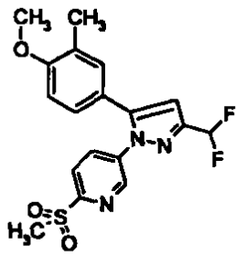
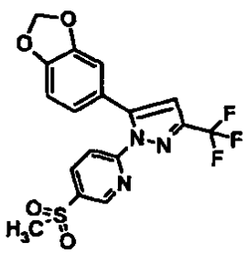
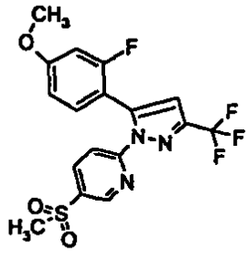
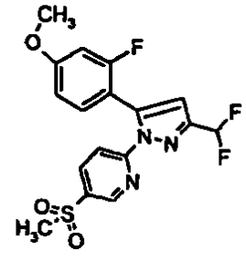
2184

WO 2016/087401 PCT/EP2015/078399

TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
39		8.389	426.3
40		8.063	393.2
41			
42		10.234	412.3

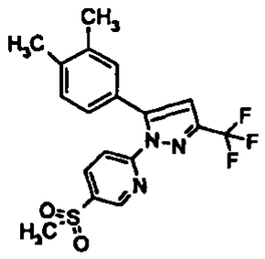
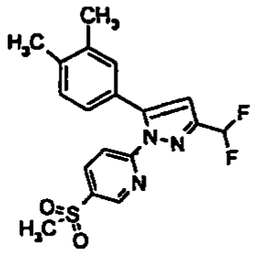
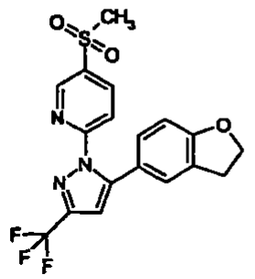
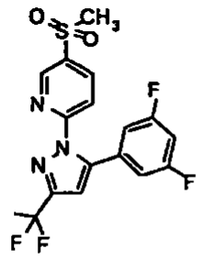
2006158701.1 20039

TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
43		8.398	394.3
44		8.364	412.3
45		9.556	416.3
46		7.688	398.3

221

60168701.1203999

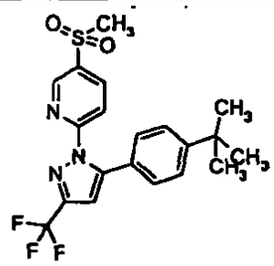
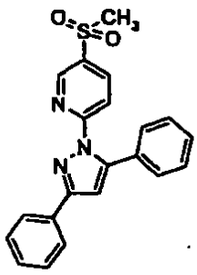
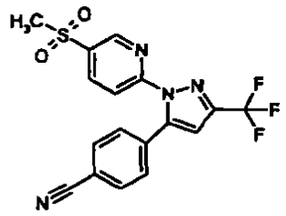
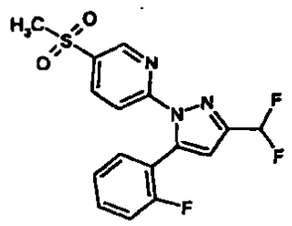
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
47		10.993	396.3
48		9.110	378.3
49		8.740	410.3
50			

222

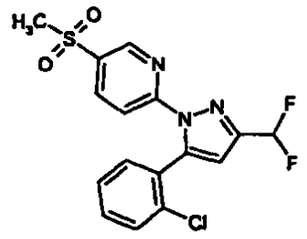
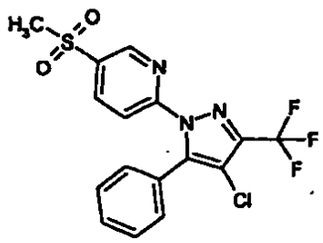
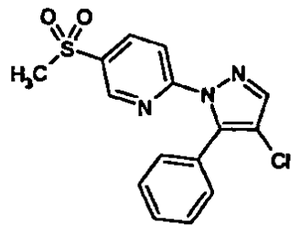
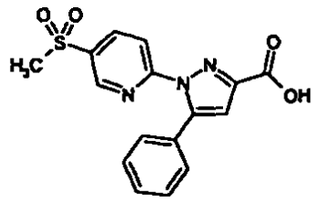
60168701 • 1003599

TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
51		12.989	424.3
52		10.178	376.3
53		8.164	393.2
54			

223

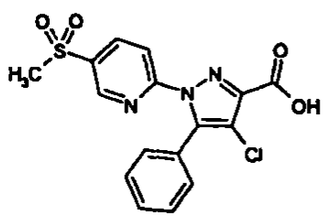
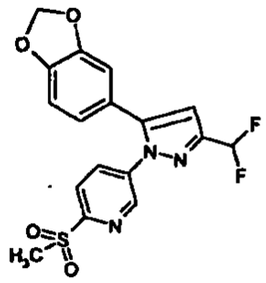
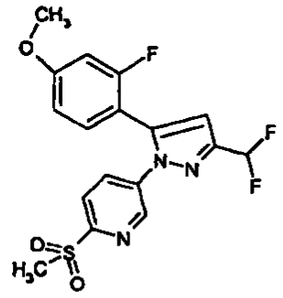
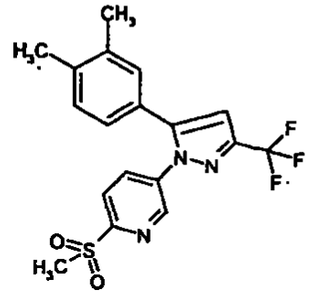
6016870 01 - 12 03 59

TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
55			
56			
57		7.082	334.2
58		2.934	344.2

221

6015870 1203999

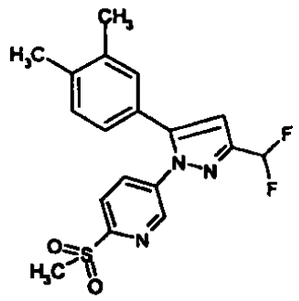
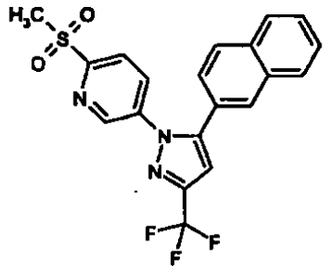
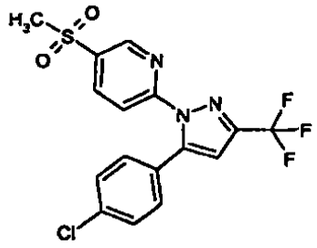
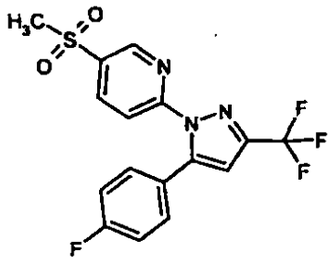
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
59		3.960	378.2
60		6.413	394.3
61		7.262	398.3
62		10.745	396.3

225

60168701.T03099

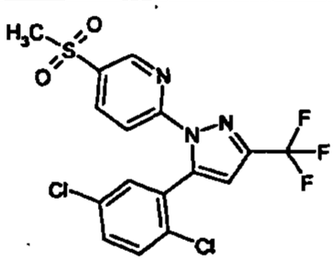
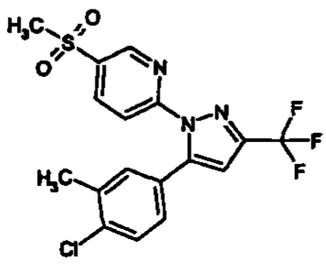
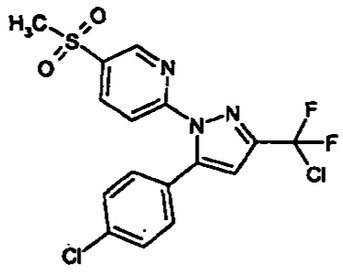
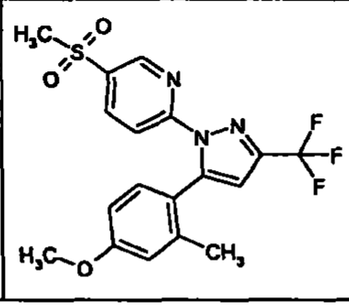
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
63		8.998	378.3
64		10.625	418.3
65		10.399	402.2, 404.2
66		9.049	386.2

246

60168701.1 030399

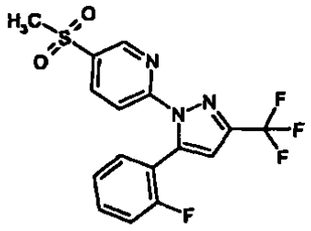
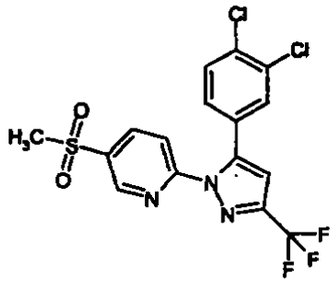
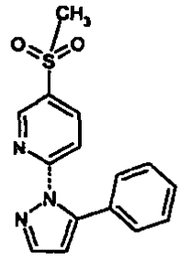
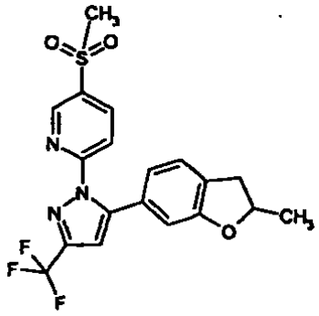
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
67		11.880	436.6, 400.3
68		11.703	416.3
69		11.167	418.2, 420.2
70		9.852	412.3

227

60160239 T0/US2007/078109

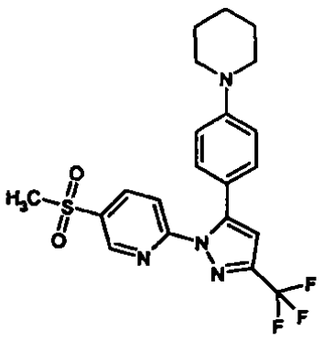
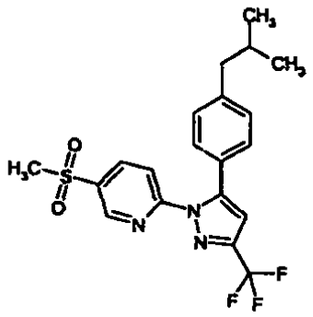
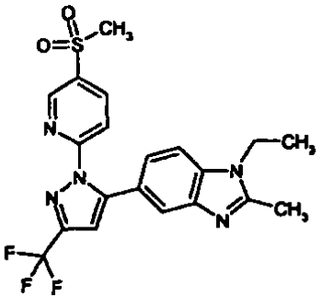
TABLE 1

Example	Structure	LC.	HRMS
71		9.131	386.2, 366.2
72		11.945	436.2, 438.2
73		4.744	300.2
74		9.857	424.3

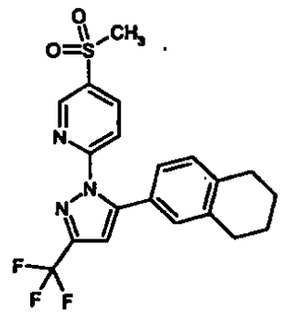
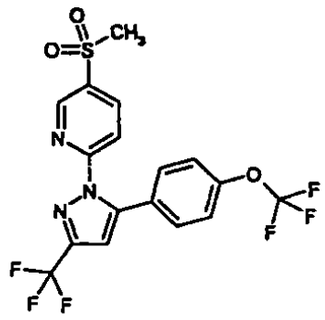
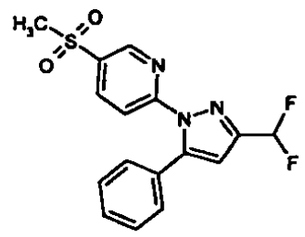
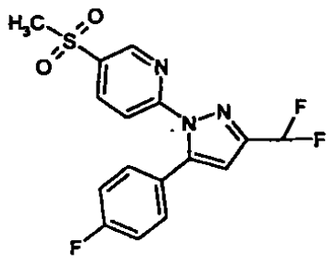
2158

2015870109

TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
75		10.339	451.4
76		13.616	424.3
77		1.139	450.3

229

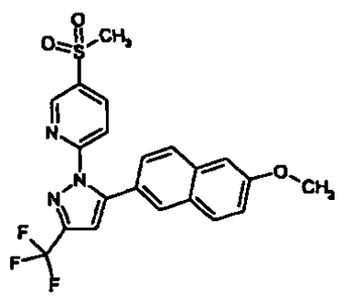
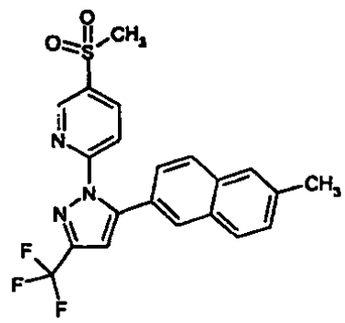
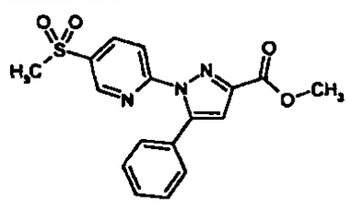
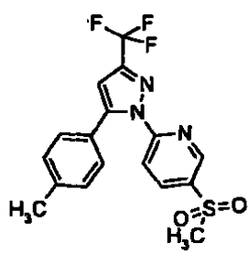
TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
78		12.790	422.3
79		11.297	452.3
80		6.837	350.2
81		7.260	368.2

6018870 01 2003 99

230

6015687.01 : 6015699

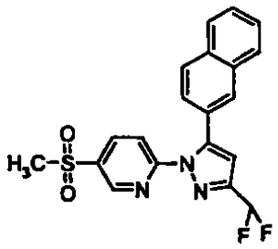
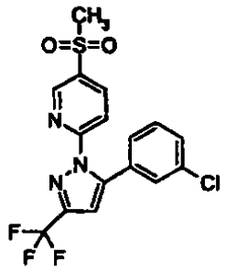
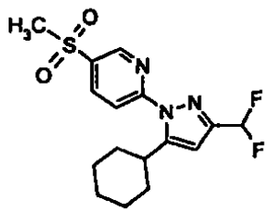
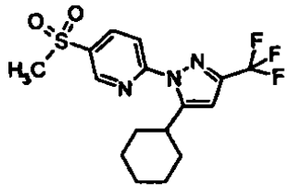
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
82		11.190	448.3
83		12.607	432.3
84		5.198	358.3
85		10.042	382.3

231

60168701.1 20399

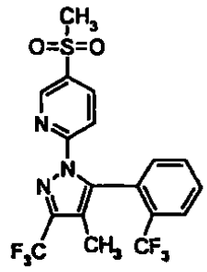
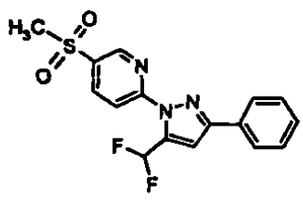
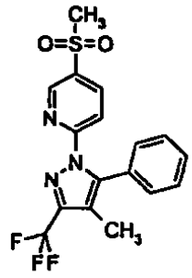
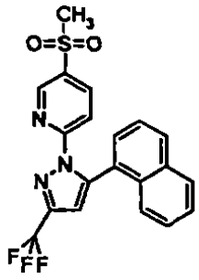
TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
86		9.356	400.3
87		10.370	402.2, 404.2
88		11.184	356.3
89		13.025	374.3

2.32

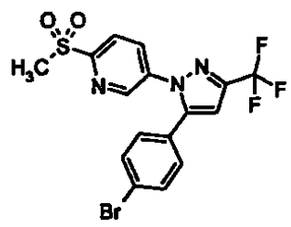
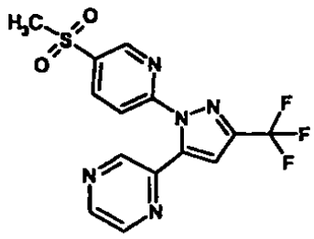
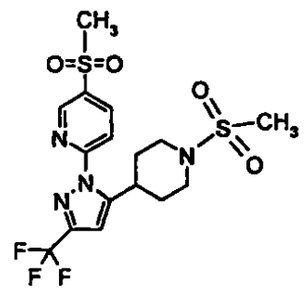
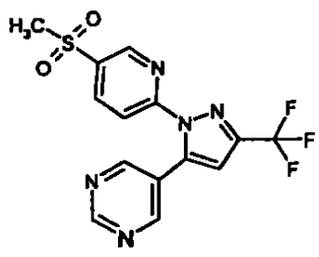
6016870.1 220399

TABLE 1

Example	Structure	LC	HRMS
90		11.951	450.3
91		9.615	350.2
92		10.100	382.3
93		11.052	418.3

233

2016870L • 120399

TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
94		9.961	446.2, 448.2
95		5.651	370.2
96		6.517	453.3
97			

2/4

WO 2007/016399 PCT/US2006/029701

TABLE 1

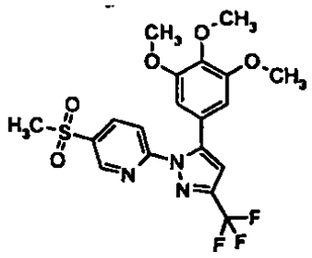
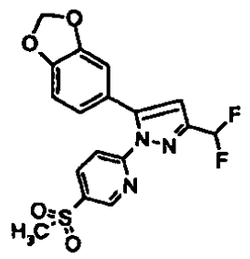
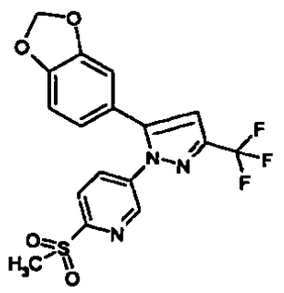
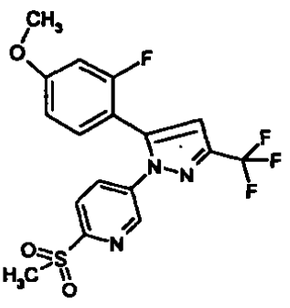
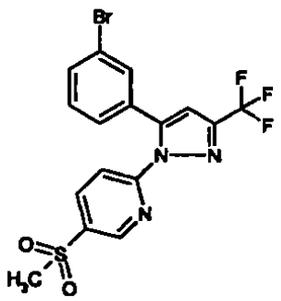
Example	Structure	LC	HRMS
98			
99			
100			
101			

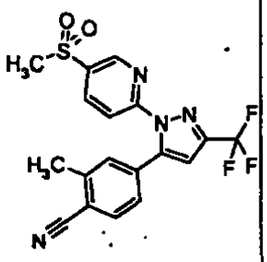
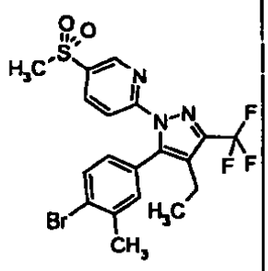
TABLE 1			
Example	Structure	LC	HRMS
102			

5018870.1 : 1203399

276

66E02C T04891T09

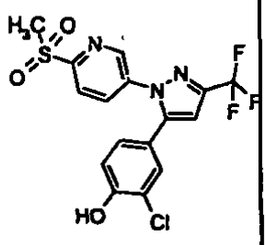
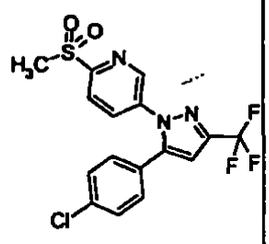
TABLE 2

Ex	Structure	MP	MS(M+).	C,H,N	NMR
103		191°C	(EI) 406	C 53.16%; H 3.42%; N 13.55%.	^{1}H-NMR (270MHz, CDCl3) δ 8.69 (1 H, d, J=2.5 Hz), 8.39 (1 H, dd, J=2.5 and 8.5 Hz), 8.16 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1 H, s), 7.18 (1 H, d, J=7.9 Hz), 6.79 (1 H, s), 3.11 (3 H, s), 2.59 (3 H, s).
104		149°C		C 46.73; H 3.752; N, 8.56.	($CDCl_3$): 8.66 (dd, *J* = 0.7, 2.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 0.7, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.49 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

237

6016870 · 1 TO399

TABLE 2

Ex	Structure	MP	MS(M+).	C,H,N	NMR
105					(DMSO-d_6) δ: 8.79□dd, J=1.1, 2.0 Hz, 1H□J, 8.18-8.12 (m, 2H), 7.49 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H).
106		138°C	(EI) 401	C 47.76%; H 2.97%; N 10.39%.	(300MHz, CDCl3) δ 8.69 (1 H, dd, J=0.7 and 2.6 Hz), 8.12 (1 H, dd, J=0.6 and 8.4 Hz), 7.94 (1 H, dd, J=2.6 and 8.4 Hz), 7.46-7.40 (2 H, m), 7.24-7.18 (2 H, m), 6.83 (1 H, s), 3.25 (3 H, s).

234

EXAMPLE 107

5-METHANESULFONYL-2-(5-NAPHTHALEN-2-YL-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL)-PYRIDINE

5-Hydrazino-2-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride (63 mg, 0.34 mmol) was added to a solution of 1-(2-napthoyl)-3,3,3-trifluoroacetone (98 mg, 0.37 mmol) in trifluoroethanol (3.5 mL) with two drops of conc sulfuric acid. The mixture was heated at reflux temperature (85 –90°C bath temperature) for 18 hours and cooled down to room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous sodium bicarbonate (20 ml) and extracted with ethyl acetate (20 ml x2), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was subjected to preparative thin layer chromatographic (TLC) (1000 um plate) purification with dichloromethane as eluant. The desired product was isolated after the band containing the product was washed with ethyl acetate and concentrated in vacuo to provide 28 mg of a pale white solid.

Liquid chromatography yielded product eluting at 11.277 minutes with major mass spectral fragment peaks at 418.3 AMU.

EXAMPLE 108

2-METHYLSULFONYL-5-[5-PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRIMIDINE

5-Fluoro-4-thiouracil can be prepared from 5-fluorouracil as described (*J. Med. Chem.*, Vol. 6, pp. 697-701 (1963)). 5-Fluoro-2(1H)-pyrimidinone can be subsequently prepared as described (*Acta Chem. Scand.*, Vol. 23, pp. 294-299 (1969)). 5-Fluoro-2(1H)-pyrimidinone can then be converted to 2-methanesulfonyl-5-fluoropyrimidine by treatment with phosphorus oxychloride, followed by reaction with sodium methanethiolate and oxidation with *m*-chloroperbenzoic acid as described (*Acta Chem. Scand.*, Vol. B39, pp. 696-696 (1985)). Conversion to the hydrazine is then effected by treatment of 2-methylsulfonyl-5-fluoropyrimidine with hydrazine hydrate in ethanol (*Coll. Czech. Chem. Commun.*, Vol. 37, pp. 1721-17330 (1972)). Subsequent reaction of 2-methylsulfonyl-5-hydrazinopyrimidine with 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione will then produce the title compound.

EXAMPLE 109

5-METHYLSULFONYL-2-[5-(4-METHOXY)PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRAZINE

2-Amino-5-bromopyrazine can be prepared from aminopyrazine as described (*Tetrahedron*, Vol. 44, pp. 2977-2984 (1988)). Reaction of 2-amino-5-bromopyrazine with sodium methanethiolate proceeds to form 2-amino-5-methylthiopyrazine (*J. Het. Chem.*, Vol. 28, pp. 1131-1137 (1991)). Oxidation of 2-amino-5-methylthiopyrazine with *m*-chloroperbenzoic acid produces 2-amino-5-methanesulfonylpyrazine. 2-Hydrazino-5-

WO 97/01553 PCT/US96/10399

229

methanesulfonylpyrazine can be prepared by known procedures (*J. Het. Chem.*, Vol. 27, pp. 2151-2163 (1990)). Subsequent reaction of 2-Hydrazino-5-methanesulfonylpyrazine with 4,4,4-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)-1,3-butanedione (made from 4-methoxyacetophenone and ethyl trifluoroacetate *via* Scheme 1) can then produce the title compound.

EXAMPLE 110

1-METHYLSULFONYL-3-[5-(4-FLUORO)PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRROLE

1-Methylsulfonyl-3-nitropyrrole can be prepared from pyrrole as described (*Can. J. Chem.*, Vol 63, pp. 896-902 (1985)). 1-Methylsulfonyl-3-aminopyrrole can then be prepared from 1-Methanesulfonyl-3-nitropyrrole and further reacted to 1-methylsulfonyl-3-hydrazinopyrrole by known procedures (*J. Het. Chem.*, Vol. 27, pp. 2151-2163 (1990)). Subsequent reaction of 1-methylsulfonyl-3-hydrazinopyrrole with 4,4,4-trifluoro-1-(4-fluoro)phenyl-1,3-butanedione (made from 4'-fluoroacetophenone and ethyl trifluoroacetate *via* Scheme I) can then produce the title compound.

EXAMPLE 111

1-METHYL-2-METHYLSULFONYL-4-[5-(4-CHLORO)PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRROLE

1-Methyl-2-methylsulfonyl-4-nitropyrrole can be prepared from pyrrole by modification of a known procedure (*J. Chem. Res. Miniprint*, Vol. 3, pp. 0725-0754 (1983)). 1-Methyl-2-methylsulfonyl-4-aminopyrrole can then be prepared from 1-methyl-2-methylsulfonyl-4-nitropyrrole and further reacted to 1-methyl-2-methylsulfonyl-4-hydrazinopyrrole by known procedures (*J. Het. Chem.*, Vol. 27, pp. 2151-2163 (1990)). Subsequent reaction of 1-methyl-2-methylsulfonyl-4-hydrazinopyrrole with 4,4,4-trifluoro-1-(4-chloro)phenyl-1,3-butanedione (made from 4'-chloroacetophenone and ethyl trifluoroacetate *via* Scheme I) can then produce the title compound.

EXAMPLE 112

1-METHYL-3-METHYLSULFONYL-5-[5-(4-METHYL)PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRROLE

1-Methyl-3-methylsulfonyl-5-nitropyrrole can be prepared from pyrrole by modification of a known procedure (*J. Chem. Res. Miniprint*, Vol. 3, pp. 0725-0754 (1983)). 1-Methyl-3-methylsulfonyl-5-aminopyrrole can then be prepared from 1-methyl-3-methylsulfonyl-5-nitropyrrole and further reacted to 1-methyl-3-methylsulfonyl-5-hydrazinopyrrole by known procedures (*J. Het. Chem.*, Vol. 27, pp. 2151-2163 (1990)). Subsequent reaction with 4,4,4-trifluoro-1-(4-methyl)phenyl-1,3-butanedione (made from 4'-methylacetophenone and ethyl trifluoroacetate *via* Scheme I) can then produce the title compound.

240

0016870 1203999

EXAMPLE 113

2-METHYLSULFONYL-5-[5-(3-METHYL)PHENYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL]PYRROLE

2-Methylthiopyrrole can be prepared from pyrrole as described (*J. Org. Chem.*, Vol. 47, pp. 1682-1688 (1982)). 5-Chloro-2-methylthiopyrrole can then be prepared from 2-methylthiopyrrole by known procedures (*J.Het. Chem.*, Vol. 22, pp. 281-285 (1985)). 5-Hydrazino-2-methylthiopyrrole can then be prepared as in Scheme 2. Subsequent reaction of 5-Hydrazino-2-methylthiopyrrole with 4,4,4-trifluoro-1-(3-methyl)phenyl-1,3-butanedione (made from 3'-methylacetophenone and ethyl trifluoroacetate *via* Scheme I) followed by oxidation can produce the title compound.

EXAMPLE 114

Tablet formulation of the product of Example 6.

Tablet Formulation

Ingredients	*Weight per Tablet*
Example 6	25.00 mg
Lactose, U.S.P.	64.50 mg
Corn Starch	10.00 mg
Magnesium Stearate	0.50 mg

EXAMPLE 115

Capsule formulation of Example 15

Capsule Formulation

Ingredients	*Weight per Capsule*
Example 15	50 mg
Lactose, U.S.P.	124 mg
Corn Starch, U.S.P.	30 mg
Talc, U.S.P.	5 mg
	Total Weight: 210 mg

2117

EXAMPLE 116

Parenteral formulation of 30

Parenteral Formulation

Ingredients per 1 cc ampule	*Weight per Ampule*
Example 30	10.2 mg
Methyl Paraben, U.S.P.	1.8 mg
Propyl Paraben, U.S.P.	0.2 mg
Sodium Hydroxide, U.S.P. q.s. ph	9.0 mg
Water for Injection, U.S.P. q.s. ad	1.0 cc

5016870 1 - 1 0399

PREPARATIONS

PREPARATION 1

Step 1: 3-NITRO-6-(METHYLTHIO)PYRIDINE

2-Mercapto-5-nitro pyridine (20.0 g, 128 mmol) was suspended in water/ethanol (43 mL/13 mL). Sodium carbonate monohydrate (17.49 g, 141 mmol, dissolved in 86 mL of water) was added to the above slurry dropwise. Methyl iodide (20.0 g, 141 mmol) was added to the above mixture and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The solid was filtered and washed with water and ethanol to provide the title compound in quantitative yield.

Step 2A: 3-NITRO-6-(METHYLSULFONYL)PYRIDINE

3-Nitro-6-(methylthio)pyridine (22.0 g, 129.3 mmol) was dissolved in acetone (140 mL). Sulfuric acid (2N, 230 mL) was then added dropwise to above solution to form a slurry. Potassium permanganate ($KMnO_4$) (26.5 g, 168.1 mmol, dissolved in 500 mL of H_2O) was added to the above mixture dropwise. The mixture that resulted was stirred at room temperature overnight. The solid was filtered and stirred with a warm mixture of ethanol/methanol (10/1). The insoluble salt was filtered, the filtrate was concentrated to provide a pale yellow solid. The crude product was recrystallized from ethanol to furnish the title compound (17.8 g, 70%).

Step 2B: 3-NITRO-6-(METHYLSULFONYL)PYRIDINE

Alternatively, 3-nitro-6-(methylsulfonyl)pyridine was prepared by dissolving of 3-nitro-6-(methylthio)pyridine (1 equivalent) and sodium methane sulfinate in DMSO and heating at 100°C for 2 hours. The reaction was diluted with a large excess of water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated in vacuo to give the desired 3-nitro-6-(methylsulfonyl)pyridine.

242

60167010 .020299

Step 3: 3-AMINO-6-(METHYLSULFONYL)PYRIDINE

3-Nitro-6-(methylsulfonyl)pyridine (10 g, 49.5 mmol) was suspended in water (200 mL). Iron powder (5.0 g, 89.3 mmol) and acetic acid (0.5 mL) were added to the above mixture. The mixture, which resulted, was heated to reflux for 2 hours. The reaction was monitored by thin layer chromatography (ethyl acetate/hexane, 1/1). The reaction mixture was then cooled to room temperature and a saturated solution of sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) (100 mL) was added to the mixture. Ethyl acetate (200 mL) was added to the above mixture and the mixture which resulted was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was filtered through Celite® and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (200 mL × 3). The organic extractions were combined and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to provide the 3-amino-6-(methylsulfonyl)pyridine (6g, 70.5%).

Step 4: 5-HYDRAZINO-2-(METHYLSULFONYL)PYRIDINE HYDROCHLORIDE

To a solution of 3-amino-6-(methylsulfonyl)pyridine (3.72 g, 21.6 mmol) in concentrated hydrochloric acid (30 mL), sodium nitrite (1.78 g, 25.7 mmol) in water (20 mL) was added dropwise at –10 to –15°C and the mixture was stirred for 2 hours at –10 to –5°C (note: the reaction was monitored by thin layer chromatography to make sure all the starting material was consumed). Tin(II) chloride dihydrate (20 g, 88.6 mmol) in concentrated hydrochloric acid (30 mL) was added dropwise at -5°C. The mixture was stirred 1 hour at -5°C and then left overnight. The mixture was basified with aqueous sodium hydroxide (pH=9) with ice cooling and tetrahydrofuran (200 mL) was added and stirred for 30 minutes. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was extracted with tetrahydrofuran (200 mL × 3). The organic extraction was combined and dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to provide the title compound (3.2g, 78.8%).

5-Hydrazino-2-(methylsulfonyl)pyridine was dissolved in HCl-methanol (10%, 30 mL) and volatiles were removed under reduced pressure. The residue was washed with ether and employed directly to next step without further purification.

PREPARATION 2

2-HYDRAZINO-5-(METHYLSULFONYL)PYRIDINE HYDROCHLORIDE

STEP 1: 5-Methylthio-2-bromopyridine

To a solution of 2,5-dibromopyridine (23.4 g, 0.099 mol) in ether (500 mL), was added dropwise n-butyl lithium (n-BuLi) (1.52 M in n-hexane, 68 mL, 0.10 mmol) at -78°C and the mixture was stirred for 1 hour at the temperature. Dimethyldisulfide (9.8 mL, 0.11 mol) was added slowly at -78°C and the mixture was stirred for 1 hour at that temperature and further 1 hour at 0°C. The mixture was quenched with aqueous 1N hydrochloric acid (200 mL) and

242

extracted with ether (100 mL x 2), dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (18.9 g, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.24 (dd, *J* =0.8, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* =2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* =0.8, 8.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

STEP 2: 5-Methylsulfonyl-2-bromopyridine

To a solution of 5-methylthio-2-bromopyridine from step 1 (18.9 g, 0.093 mol) in methylene chloride (600 mL), was added portionwise m-chloroperbenzoic acid (48 g, 0.19 mol) at 0°C and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Aqueous saturated sodium sulfate (Na_2SO_3) (200 mL) was added and stirred for 15 minutes and organic phase was separated and washed with aqueous saturated sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) (200 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* gave the title compound (20.9g, 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.91 (d, *J* =2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* =2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H).

Step 3: 2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride

A mixture of 5-methylsulfonyl-2-bromopyridine from step 2 (20.9 g, 0.088 mol) and anhydrous hydrazine (5.6 mL, 0.18 mol) in ethanol (200 mL) was refluxed for 4 hours. After cooling to room temperature the mixture was concentrated. The residual solid was washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ (100 mL) and water (100 mL) and collected by filtration to give a pale yellow solid (9.6 g). The solid was treated with 10% methanolic HCl (80 mL) and the precipitate was collected by filtration to give the title compound (9.8 g, 50%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, *J* =8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* =8.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H). (hydrazine proton was not detected).

ALTERNATIVE PREPARATION 2

2-HYDRAZINO-5-(METHANESULFONYL)PYRIDINE HYDROCHLORIDE

STEP 1: 2,5-BIS-METHYLSULFANYL-PYRIDINE

A solution of the 2,5-dichloropyridine and sodium methane thiolate in DMSO was heated at 100-120°C for 3 days. The reaction mixture was cooled down and diluted with water and then extracted with ether. The organic layer was concentrated *in vacuo* to give the title compound (52%).

STEP 2: 2,5-BIS-METHANESULFONYL-PYRIDINE

The 2,5-bis-methylsulfanyl-pyridine in dry methylene chloride at 0°C was treated with mCPBA (~4 equiv.) and allowed to react overnight, while warming to room temperature. The reaction mixture was washed with saturated bicarbonate and extracted with ethyl acetate or ether. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound in quantitative yield.

6016870.1 :Filed 03/99

241

STEP 3: 2-HYDRAZINO-5-(METHANESULFONYL)PYRIDINE HYDROCHLORIDE

The 2,5-bis-methanesulfonyl-pyridine and anhydrous hydrazine are stirred in ethanol for two hours between room temperature and reflux temperature. After cooling to room temperature the mixture is concentrated. The residual solid is washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ and water and collected by filtration to give a pale yellow solid. The solid is treated with 10 % methanolic HCl and the precipitate is collected by filtration to give the title compound.

PREPARATION 3

2-METHYLSULFONYL-5-HYDRAZINOPYRIMIDINE HYDROCHLORIDE

2-Methylsulfonyl-5-hydrazinopyrimidine (2.0 g, 0.011 mol, J. Vavrina et al., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 37, 1721 (1972)) was treated with 10 % methanolic HCl, and volatiles were removed by evaporation. The precipitate was collected by filtration to give 1.8 g (78%) of the title compound.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.43 (br, 1H), 8.50 (s, 2H), 3.48 (br, 2H), 3.22 (s, 3H).

PREPARATION OF DIKETONES

PREPARATION 4

4,4,4-TRIFLUORO-1-[4-(BENZODIHYDROFUR-4-YL)BUTANE-1,3-DIONE

A solution mixture of the 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)ethan-1-one (212 mg, 1.31 mmol) and ethyltrifluoroacetate (428 mg, 3.0 mmol) in dry dimethoxyethane (4 ml) at room temperature was treated with sodium methoxide (0.69 ml, 3.0 mmol) and the reaction mixture vigorously stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was poured into aqueous 1N hydrochloric acid (20 ml) and extracted with ethyl acetate (20 ml X 2), dried (MgSO4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired diketone.

PREPARATION 5

4,4,4-TRIFLUORO-1-(2, 4-DICHLOROPHENYL)-1,3-BUTANEDIONE

To a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl) ethanone (19.3g, 0.102 mol) and 1,1,1-trifluoroacetic acid ethyl ester (21.8g, 0.1531mol) in anhydrous ethylene glycol dimthyl ether (200 mL) was added sodium methoxide (44.12g, 25 wt. % sodium methoxide in methanol, 0.204 mol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into a flask containing 200 mL of ethyl acetate (EtOAc) and ice, pH was adjusted to 4-5 using 3N hydrochloric acid and then layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (200 mL). The organic layers were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the crude solid. The crude solid was recrystallized from isooctane to provide the desired product as a pale yellow solid (15.2g, 52% yield).

WO 98/07709 PCT/US97/15187

245

PREPARATION 6

4,4 -DIFLUORO-1-(4-FLUOROPHENYL)-1,3-BUTANEDIONE

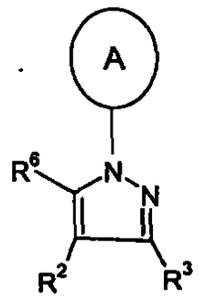
To a mixture of 1-(4-fluorophenyl) ethanone (5g, 0.036 mol) and 1,1-difluoroacetic acid ethyl ester (4.94g, 0.040 mol) in anhydrous ethylene glycol dimthyl ether (100 mL) was added sodium methoxide (15.6g, 25 wt. % sodium methoxide in methanol, 0.072 mol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into a flask containing 200mL of EtOAc and ice, pH was adjusted to 4-5 using 3N HCl and then layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (200 mL). The organic layers were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the crude solid. The crude solid was directly used in next step without further purification.

EP1687010 A2 20060809

2/2

CLAIMS

1. A compound of the formula



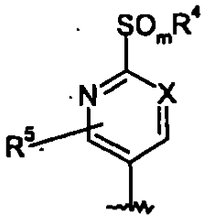
I

wherein A is a heterocycle selected from the group consisting of

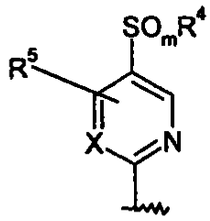
60168701.120299

E ..ESS MAIL NO. EL162813634 US

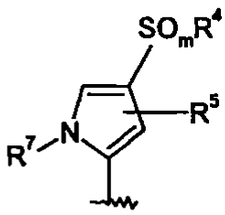
2114



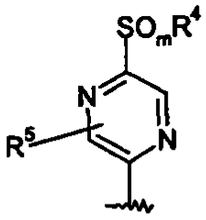
A1 ,



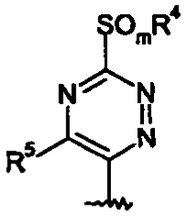
A2 ,



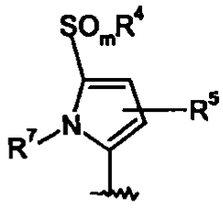
A3 ,



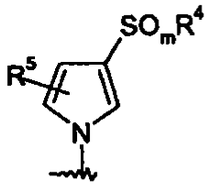
A4 ,



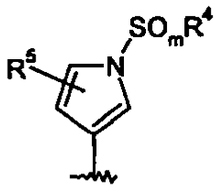
A5 ,



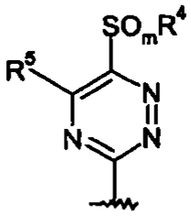
A6 ,



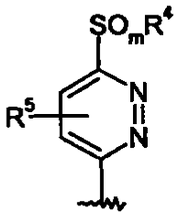
A7 ,



A8 ,



A9 and



A10 ;

m is 0, 1 or 2;

X is CR^9 or N;

R^2 is hydrogen, halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, HO-(C=O)-, $(C_1$-$C_6)$alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkylaminocarbonyl, N,N-[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, N,N-[$(C_6$-$C_{10})$aryl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkyl-N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_6$-$C_{10})$aryloxy, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxyaminocarbonyl or $(C_1$-$C_6)$alkyl-carbonylamino;

wherein said R^2 $(C_1$-$C_6)$alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, cyano, nitro, HO-(C=O)-, $(C_1$-$C_6)$alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkylaminocarbonyl, N,N-[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, N,N-[$(C_6$-$C_{10})$aryl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkyl-N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_6$-$C_{10})$aryloxy, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxyaminocarbonyl or $(C_1$-$C_6)$alkyl-carbonylamino;

R^3 is hydrogen, halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, $-CO_2H$, $(C_1$-$C_6)$alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkylaminocarbonyl, N,N-[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, N,N-[$(C_6$-$C_{10})$aryl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkyl-N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_6$-$C_{10})$aryloxy, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxyaminocarbonyl or $(C_1$-$C_6)$alkyl-carbonylamino;

wherein said R^3 $(C_1$-$C_6)$alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, cyano, nitro, HO-(C=O)-, $(C_1$-$C_6)$alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkylaminocarbonyl, N,N-[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, N,N-[$(C_6$-$C_{10})$aryl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkyl-N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_6$-$C_{10})$aryloxy, $(C_2$-$C_9)$heteroaryl, $(C_2$-$C_9)$heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxyaminocarbonyl or $(C_1$-$C_6)$alkyl-carbonylamino;

R^4 is $(C_1$-$C_6)$ alkyl optionally substituted by one to three halo atoms;

R^5 is hydrogen; halo; hydroxy; mercapto; $(C_1$-$C_6)$alkyl; $(C_1$-$C_6)$alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms; $(C_2$-$C_6)$alkenyl; $(C_2$-$C_6)$alkynyl; cyano; formyl; $(C_1$-$C_6)$alkylcarbonyl; $(C_1$-$C_6)$alkyl-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; $(C_1$-$C_6)$alkoxy-C(=O)-; aminocarbonyl; N-$(C_1$-$C_6)$alkylaminocarbonyl; N,N-[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$aminocarbonyl; nitro; amino; $(C_1$-$C_6)$alkylamino; [$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$amino; or $(C_1$-$C_6)$alkyl-S-;

wherein said R^5 $(C_1$-$C_6)$alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, cyano, nitro, amino, $(C_1$-$C_6)$alkylamino, $(C_1$-$C_6)$dialkylamino, HO-(O=C)-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-(C=O)-, aminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_6)$alkylaminocarbonyl, N,N-[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-$(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl,

2/9

N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_6)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_6)alkyl-carbonylamino;

R^6 is selected from the group consisting of:

(a) phenyl optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(b) phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(c) phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently

5016870.1 13603.99

250

selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di[(C_1-C_8)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_8)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_8)alkyl; wherein each of said (C_1-C_8)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di[(C_1-C_8)alkyl]amino, amido, (C_1-C_8)alkylamido, di[(C_1-C_8)alkyl]amido, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_8)alkyl;

(d) (5- to 7-membered)-carbocyclic optionally containing one or two double bonds; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may also be optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di[(C_1-C_8)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_8)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_8)alkyl; wherein each of said (C_1-C_8)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di[(C_1-C_8)alkyl]amino, amido, (C_1-C_8)alkylamido, di[(C_1-C_8)alkyl]amido, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_8)alkyl;

(e) (5- to 7-membered)-carbocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di[(C_1-C_8)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_8)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-

WO 2004/016701 PCT/US2003/025099

257

EP 1 518 870 A1 20050330

(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(f) (5- to 7-membered)-carbocyclic fused to a saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(g) saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from –N=, -NR-, -O-, or –S-, wherein said (5- to 6-membered)heterocyclic is optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl,

252

SO1598701.1030909

(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

(h) saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; and

(i) saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S-, or –O-; wherein said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic or said fused saturated, partially unsaturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-

C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-S(=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

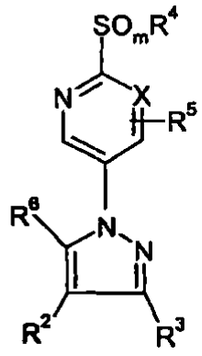
R^7 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl;

R^8 is hydrogen; halo; hydroxy; mercapto; (C_1-C_6)alkyl; (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms; (C_2-C_6)alkenyl; (C_2-C_6)alkynyl; cyano; formyl; (C_1-C_6)alkylcarbonyl; (C_1-C_6)alkyl-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; (C_1-C_6)alkoxy-C(=O)-; aminocarbonyl; N-(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl; N,N-[(C_1-C_6)alkyl]$_2$aminocarbonyl; nitro; amino; (C_1-C_6)alkylamino; di[(C_1-C_6)alkyl]amino; or (C_1-C_6)alkyl-S-;

wherein said R^8 (C_1-C_6)alkyl group may optionally be substituted with one to three substitutents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, nitro, HO-(O=C)-, (C_1-C_6)alkoxy-C(=O)-, aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, N,N-[(C_1-C_6)alkyl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, N,N-[(C_6-C_{10})aryl]$_2$aminocarbonyl, N-(C_1-C_6)alkyl-N-(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, morpholino-carbonyl, (C_1-C_6)alkoxyaminocarbonyl or (C_1-C_6)alkyl-carbonylamino;

and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula

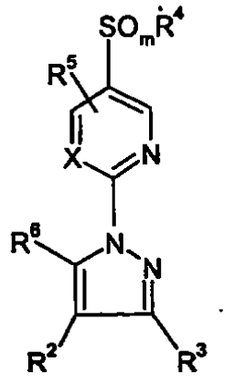


IA1

wherein X is CR^8 or N and m is 2.

3. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula

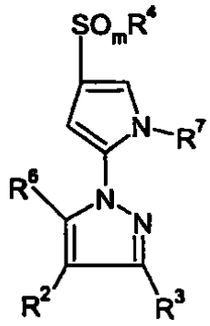
2579



IA2

wherein X is CR^5 or N and m is 2.

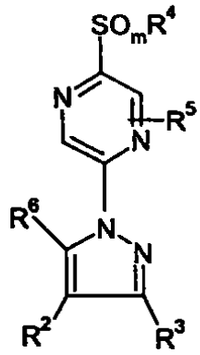
4. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula



IA3

wherein m is 2.

5. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula



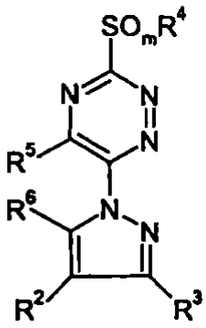
IA4

wherein m is 2.

6. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula

EP 1 687 301 B1 2013 99

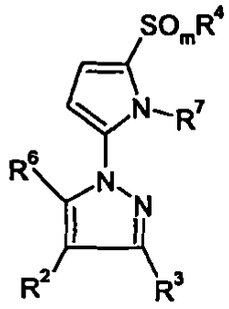
257



IA5

wherein m is 2.

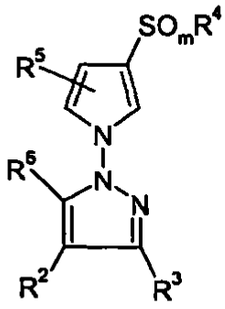
7. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula



IA6

wherein m is 2.

8. A compound according to claim 1 wherein said compound has the formula

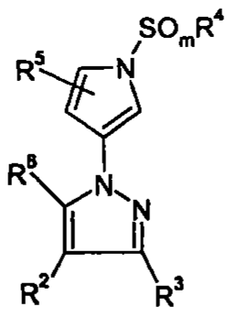


IA7

wherein m is 2.

9. A compound according to claim 1, wherein said compounds have the formula

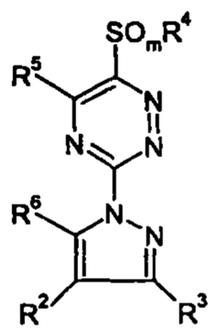
256



IA8

wherein *m* is 2.

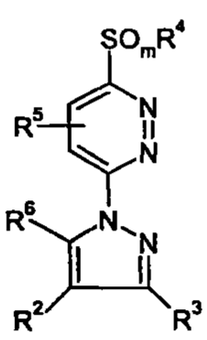
10. A compound according to claim 1, wherein said compounds have the formula



IA9

wherein m is 2.

11. A compound according to claim 1, wherein said compounds have the formula



IA10

wherein m is 2.

12. A compound according to claim 1 wherein R^6 is phenyl optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-

6016870 1.2039 99

C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-: wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

13. A compound according to claim 1 wherein R^6 is phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

14. A compound according to claim 1 wherein R^6 is phenyl fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said phenyl or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic ring is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-

C_5)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

15. A compound according to claim 1 wherein R^6 is (5- to 7-membered)-carbocyclic optionally containing one or two double bonds; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may also be optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

16. A compound according to claim 1 wherein R^6 is (5- to 7-membered)-carbocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-

5015870.1 120359

(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

17. A compound according to claim 1 wherein R^6 is (5- to 6-membered)-carbocyclic fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said (5- to 7-membered)-carbocyclic may optionally contain one or two double bonds; wherein either of said (5- to 7-membered)-carbocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

18. A compound according to claim 1 wherein R^8 is saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from –N=, -NR-, -O-, or –S-, wherein said (5- to 6-membered)heterocyclic is optionally substituted by 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_9)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

60158701.1 030599

2007289709 01 Feb 2013

19. A compound according to claim 1 wherein R^6 is saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring; wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic ring or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 7-membered)-carbocyclic ring is optionally substituted by 1 to 2 substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, H_2N-(C=O), (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, di[(C_1-C_6)alkyl]-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl and (C_2-C_6)heterocyclic; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

20. A compound according to claim 1 wherein R^6 is saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S-, or –O-; wherein said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic is fused to a saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic containing 1 to 2 ring heteroatoms independently selected from the group consisting of –N=, -NR'-, -S- or –O-; wherein either of said saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)heterocyclic or said fused saturated, partially saturated or aromatic (5- to 6-membered)-heterocyclic is optionally substituted with one to two substituents per ring, wherein said substituents are independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; wherein each of said (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, cyano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl-S-, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di[(C_1-C_6)alkyl]amino, amido, (C_1-C_6)alkylamido, di[(C_1-

C_6)alkyl]amido, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-N(R')-, formyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)- and (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-; wherein R' is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

21. A compound according to claim 1 wherein R^2 is hydrogen, halo or (C_1-C_6)alkyl.

22. A compound according to claim 1 wherein R^2 is methyl or hydrogen.

23. A compound according to claim 1 wherein R^3 is cyano or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three halo atoms.

24. A compound according to claim 1 wherein R^3 is $-CF_3$ or $-CF_2H$.

25. A compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

2-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

{4-[2-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-dimethyl-amine;

{4-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl}-dimethyl-amine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Bromo-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(3-Difluoromethyl-5-p-tolyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-o-tolyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)- pyridine;

2-[5-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

60156701.1 65659-99

202

2-[5-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(3,4-dimethyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Fluoro-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(3-Difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonylpyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(4-fluoro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(6-methyl-naphthalen-2-yl)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(5-Cyclohexyl-3-difluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[3-Difluoromethyl-5-(2-fluoro-phenyl)-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(4-Chloro-5-phenyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine; and

2-(5-Cyclohexyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine.

26. A pharmaceutical composition for the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis, fever, common cold, dysmenorrhea, menstrual cramps, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer, tissue ulceration, peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis, recurrent gastrointestinal lesion, gastrointestinal bleeding, coagulation, anemia, synovitis, gout, ankylosing spondylitis, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis, aortic aneurysm, periarteritis nodosa, congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuralgia, neuro-degenerative disorders, autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain, gingivitis, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, conjunctivitis, abnormal wound healing, muscle or joint sprains or strains, tendonitis, skin disorders, myasthenia gravis, polymyositis, myositis, bursitis, burns, diabetes, tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, immunodeficiency diseases, sepsis, premature labor, hypoprothrombinemia, hemophilia, thyroiditis, sarcoidosis, Behcet's syndrome, hypersensitivity, kidney disease, Rickettsial infections, Protozoan diseases, reproductive

6016870.1 [redacted] 03099

262

6016870 t 20039

disorders and septic shock in a mammal, comprising an amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in such treatments and a pharmaceutically acceptable carrier.

27. A pharmaceutical composition for the treatment of a disorder or condition that can be treated or prevented by selectively inhibiting COX-2 in a mammal, comprising a COX-2 selective inhibiting effective amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

28. A method for treating a condition selected from the group consisting of arthritis, fever, common cold, dysmenorrhea, menstrual cramps, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer, tissue ulceration, peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis, recurrent gastrointestinal lesion, gastrointestinal bleeding, coagulation, anemia, synovitis, gout, ankylosing spondylitis, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis, aortic aneurysm, periarteritis nodosa, congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuralgia, neuro-degenerative disorders, autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain, gingivitis, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, conjunctivitis, abnormal wound healing, muscle or joint sprains or strains, tendonitis, skin disorders, myasthenia gravis, polymyositis, myositis, bursitis, burns, diabetes, tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, immunodeficiency diseases, sepsis, premature labor, hypoprothrombinemia, hemophilia, thyroiditis, sarcoidosis, Behcet's syndrome, hypersensitivity, kidney disease, Rickettsial infections, Protozoan diseases, reproductive disorders, and septic shock in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in treating such a condition.

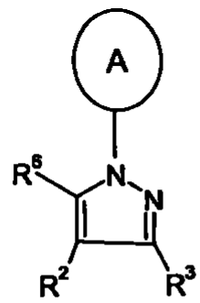
29. A method for treating a disorder or condition that can be treated or prevented by selectively inhibiting COX-2 in a mammal, comprising administering to a mammal requiring such treatment a COX-2 selective inhibiting effective amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

264

HETEROCYCLO-ALKYLSULFONYL PYRAZOLE DERIVATIVES AS ANTI-INFLAMMATORY/ANALGESIC AGENTS

Abstract

The present invention relates to compounds of the formula



I

wherein R^2, R^3, R^6 and A are defined as in the specification, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use. The compounds of the invention are useful in the treatment or alleviation of inflammation and other inflammation associated disorders, such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, colon cancer and Alzheimer's disease, in mammals (preferably humans, dogs, cats and livestock).

60168701.120399

E ...ESS MAIL NO. EL628136344US

266
265

DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUILSULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a derivados de heterociclo-alquilsulfonil-pirazol y a los métodos de tratamiento y a las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa. Los compuestos de esta invención inhiben la biosíntesis de prostaglandinas por intervención de la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico, y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento o alivio de la inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación, tales como artritis, neurodegeneración y cáncer de colon, en mamíferos, preferiblemente seres humanos, perros, gatos o animales de ganado.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroídicos (AINES) se utilizan extensamente en el tratamiento del dolor y de los signos y síntomAs de la artritis debido a su actividad analgésica y anti-inflamatoria. Se acepta que los AINES comUnes actúan bloqueando la actividad de ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina G/H sintasa (PGHS), la enzima que convierte el ácido araquidónico en prostanoides. Las prostaglandinas, especialmente la prostaglandina E_2 (PGE_2), que es el eicosanoide predominante detectado en los procesos inflamatorios, son mediadores del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con la inflamación. La inhibición de la biosíntesis de las prostagladinas ha sido una diana terapéutica del descubrimiento de los fármacos anti-inflamatorios. Sin embargo, el uso terapéutico de los AINES convencionales está limitado debido a los efectos secundarios asociados con los fármacos, entre ellos la formación de úlceras con riesgo para la vida y la toxicidad renal. Una alternativa a los AINES es el uso de corticoesteroides; sin embargo, la terapia a largo plazo con estos compuestos también puede tener como consecuencia efectos secundarios graves.

El uso de AINES en perros y gatos ha estado más limitado que en los seres humanos, p.ej., sólo tres de los AINES de esta clase han sido aprobados por la Food and Drug Administration, Committee on Veterinary Medicine (FDA/CVM), para uso en perros en los Estados Unidos, es decir ETOGESIC® (etodolaco), ARQUEL® (ácido meclofenámico) y RIMADYL® (carprofeno). En consecuencia, hay poca experiencia y conocimiento en medicina veterinaria sobre los aspectos de seguridad y eficacia que

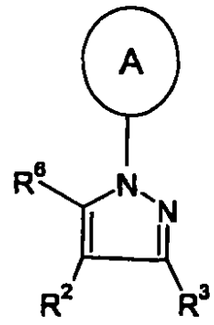
rodean al uso de los AINES en perros. En medicina veterinaria, por ejemplo, la indicación más corriente para los AINES es el tratamiento de la enfermedad degenerativa de las articulaciones (DJD), que en perros suele ser el resultado de diversas enfermedades padecidas durante el crecimiento, p.ej., displasia de cadera y osteocondrosis, así como el resultado de lesiones traumáticas en las articulaciones. Además del tratamiento del dolor crónico y la inflamación, los AINES también son útiles en perros para tratar el dolor agudo post-quirúrgico, así como para tratar los signos clínicos asociados con la osteoartritis.

Ahora se conocen dos formas de COX, una isoforma constitutiva (COX-1) y una isoforma inducible (COX-2), cuya expresión está regulada en ascenso en los sitios de inflamación (Vane, J. R.; Mitchell, J. A.; Appleton, I.; Tomlinson, A.; Bishop-Bailey, D.; Croxtoll, J.; Willoughby, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* EE.UU, 1994, *91*, 2046). Se cree que COX-1 desempeña un papel fisiológico y que es responsable de la protección gastrointestinal y renal. Por otra parte, parece ser que COX-2 desempeña un papel patológico y se cree que es la isoforma predominante que está presente en los procesos inflamatorios. Se ha adjudicado un papel patológico a las prostaglandinas en cierto número de enfermedades humanas incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis, pirexia, asma, resorción ósea, enfermedades cardiovasculares, dismenorrea, parto prematuro, nefritis, nefrosis, aterosclerosis, hipotensión, choque, dolor, cáncer y enfermedad de Alzheimer. Se cree que los compuestos que inhiben selectivamente a la biosíntesis de las prostaglandinas por intervención de la fase inductiva de la enzima inducible COX-2 y/o por intervención de la actividad de la enzima COX-2 sobre al ácido araquidónico proporcionaría una terapia alternativa para el uso de AINES o corticoesteoides, ya que los compuestos de esta clase ejercerían efectos anti-inflamatorios sin los efectos secundarios adversos asociados con la inhibición de COX-1.

En publicaciones de patentes se han descrito diversos compuestos de sulfonil-benceno que inhiben COX (WO 97/16435, WO 97/14691, WO 96/19469, WO 96/36623, WO 96/03392, WO 96/03387, WO 97/727181, WO 96/936617, WO 06/19469, WO 96/08482, WO 95/00501, WO 95/15315, WO 95/15316, WO 95/15317, WO 95/15318, WO 97/13755, EP 0799523, EP 418845 y EP 554829). Tiene especial importancia la Publicación Internacional Nº WO 97/11704, que describe compuestos de pirazol sustituidos con arilo opcionalmente sustituido.

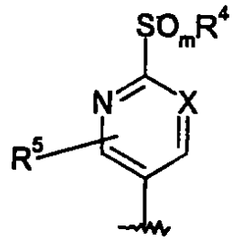
Compendio de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

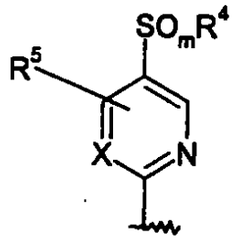


I

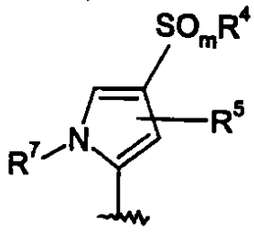
donde **A** es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por



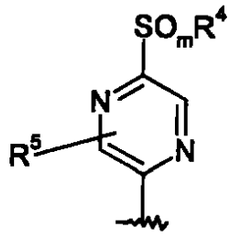
A1 ,



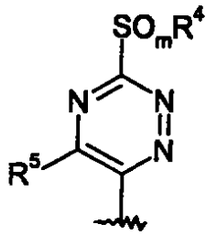
A2 ,



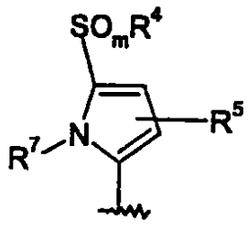
A3 ,



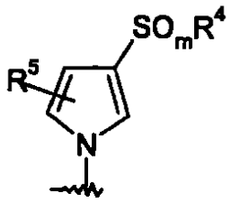
A4 ,



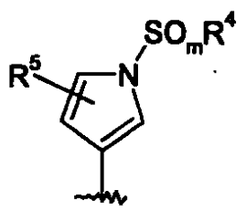
A5 ,



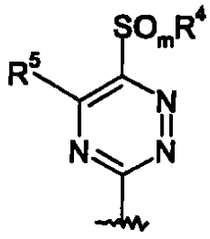
A6 ,



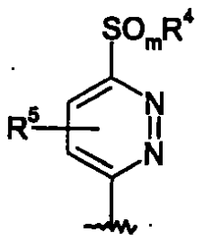
A7 ,



A8 ,



A9 y



A10 ;

m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N;

R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), hetaroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^2, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^3 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^3, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) (preferiblemente metilo) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor);

R^5es hidrógeno; halógeno (preferiblemente flúor o cloro); hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor); alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^5 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^6 se selecciona del grupo formado por

(a) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O)-, di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(b) fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo,

donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)- ; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(c) fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde uno cualquiera de dicho anillo de fenilo o dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-,

alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(d) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(e) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de

dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(f) un anillo carbocíclico de (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado, saturado, parcialmente insturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(g) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR'-, -O- ó -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(h) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-,

alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); y

(i) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno (preferiblemente flúor o cloro); hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor); alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-;

aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^8 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos en forma de base mencionados anteriormente de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención también se refiere a las sales de adición de bases de los compuestos de fórmula I. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que tienen naturaleza ácida son aquéllas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Las sales de bases no tóxicas de esta clase incluyen, pero sin limitarse a ellas, las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como los cationes de metales alcalinos (p.ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalino-térreos (p.ej., calcio y magnesio), sales de amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (p.ej., los isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula

I (p.ej., enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y de otro tipo de los isómeros de esa clase.

Los compuestos de la invención también existen en diferentes formas tautómeras. Esta invención se refiere a todos los tautómeros de fórmula I.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes estos enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de ellas.

Salvo indicación específica en contrario, los grupos alquilo, referidos aquí, así como los restos alquilo de otros grupos referidos aquí (p.ej., alcoxi), pueden ser lineales o ramificados (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario), y pueden ser también cíclicos (p.ej., ciclopropilo o ciclobutilo); opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen a continuación tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6). La frase "cada uno de dicho alquilo" que se utiliza aquí se refiere a cualquiera de los restos alquilo precedentes dentro de un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino.

Salvo indicación específica en contrario, el halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo, o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "alquilo sustituido con halógeno" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito aquí anteriormente sustituido con uno o más halógenos, incluidos pero sin limitarse a ellos, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza aquí, el término "alquenilo" representa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluidos pero sin limitarse a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen a continuación tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza aquí, el término "alquinilo" representa radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que tienen un triple

enlace entre ellos, pero sin limitarse a, etinilo, propinilo, butinilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen a continuación tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a grupos O-alquilo, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxicarbonilo" se refiere a un radical alcoxi como se ha descrito anteriormente conectado a un grupo carbonilo (>C=O), que a su vez sirve de punto de unión.

Como se utiliza aquí, el término "arilo" representa radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Como se utiliza aquí, un grupo "heteroarilo" tiene habitualmente un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta 4 átomos de nitrógeno en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furilo, piranilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (p.ej., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (p.ej., 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (p.ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (p.ej., 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (p.ej., 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazol, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofuranilo, benzofurilo, indolilo, quinoxalinilo y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

El término "heterociclilo" como se utiliza aquí se refiere a un grupo cíclico que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S ó NR'. Los ejemplos de tales anillos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares. Ejemplos de dichos sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente saturados son tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo. imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo,

piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolina, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazina, morfolina, 1,2-tetrahidodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo de fenilo unido covalentemente al núcleo de pirazol y donde dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un carbociclo de 5 a 7 miembros, donde dentro de los 5 a 7 miembros están incluidos los átomos de carbono comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales anillos incluyen tetralin-5-ilo, tetralin-6-ilo, 2,3-dihidro-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-inden-5-ilo, inden-4-ilo, inden-5-ilo, 7,8-dihidro-naftalen-1-ilo, 7,8-dihidro-naftalen-2-ilo, 5,6-dihidro-naftalen-1-ilo, 5,6-dihidro-naftalen-2-ilo, 5,8-dihidro-naftalen-1-ilo, 5,8-dihidro-naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(7H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(5H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(9H-benzociclohepten-1-ilo), 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(6,7-dihidro-5H-benzicicloheptен-2-ilo), 5-(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(5H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(9H-benzociclohepten-2-ilo), 5-(7H-benzociclohepten-2-ilo), y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros)", tal como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo de fenilo unido covalentemente al núcleo de pirazol y en el que dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros; en el que dentro de los 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos de carbono comunes a ambos anillos. Dicho segundo anillo

comprende un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo, quinazolin-8-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo, cinolin-8-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-5-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 4H-1,4-benzoxazin-8-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-5-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-6-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-7-ilo, 4H-1,4-benzotiazin-8-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-5-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-6-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-7-ilo, 1,4H-1,4-benzodiazin-8-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, benzo(b)tiofen-4-ilo, benzo(b)tiofen-5-ilo, benzo(b)tiofen-6-ilo, benzo(b)tiofen-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo, benzofuran-7-ilo, benzisoxazol-4-ilo, benzisoxazol-5-ilo, benzisoxazol-6-ilo, benzisoxazol-7-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-5-ilo, benzoxazol-6-ilo y benzoxazol-7-ilo. Los anillos condensados de fenilheteroarilo preferidos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzo(b)tiofenilo, benzofuranilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "carbociclilo (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo monocíclico que contiene 5 a 7 átomos de carbono y que contiene opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces. Ejemplos de tales anillos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "carbociclilo (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo carbocíclico unido covalentemente al núcleo de pirazol y donde dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un carbociclo de 5 a 7 miembros, donde dentro de los 5 a 7 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos y donde dicho segundo anillo puede contener 1, 2 ó 3 dobles enlaces. Los ejemplos de tales anillos, cuando están condensados en orto,

incluyen tetralin-1-ilo, tetralin-2-ilo, hexahidronaftalen-1-ilo, hexahidronaftalen-2-ilo, octahidronaftalen-1-ilo, octahidronaftalen-2-ilo, decalin-1-ilo, decalin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indan-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indan-5-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-indan-4-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-indan-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-inden-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-inden-5-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-inden-4-ilo, 4,5,6,7,8,9-hexahidro-inden-5-ilo, pentalan-1-ilo, pentalan-2-ilo, 4,5-dihidro-pentalan-1-ilo, 4,5-dihidro-pentalan-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pentalan-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pentalan-2-ilo, benzocicloheptan-5-ilo, benzocicloheptan-2-ilo y similares. Los ejemplos de tales anillos bicíclicos que no están orto-condensados incluyen biciclo[3.2.1]-octan-2-ilo, biciclo[3.2.1]-octan-3-ilo, biciclo-[5.2.0]nonan-2-ilo, biciclo-[5.2.0]nonan-3-ilo, biciclo-[5.2.0]nonan-4-ilo, biciclo-[4.3.2]undecan-7-ilo, biciclo-[4.3.2]undecan-8-ilo, biciclo-[4.3.2]undecan-9-ilo, biciclo[2.2.2]-octan-2-ilo, biciclo[2.2.2]-octan-3-ilo, biciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo, biciclo[3.1.1]-heptan-2-ilo, borneol-2-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "carbociclilo (de 5 a 7 miembros) condensado a un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo carbocíclico unido covalentemente al núcleo de pirazol y en el que dicho anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde dentro de los 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos. Dicho segundo anillo comprende un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos son 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzoxazin-8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,4-benzotiazin-8-ilo. 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-

1,4-benzodiazin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-1,4-benzodiazin-6-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-1,4-benzodiazin-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,4H-1,4-benzodiazin-8-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indol-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo(b)tiofen-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzisoxazol-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoxazol-7-ilo, y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR-, -O- ó -S-", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un anillo heterocíclico monocíclico (de 5 ó 6 miembros) unido covalentemente al núcleo de pirazol. Dicho anillo puede contener dobles enlaces opcionales de modo que incluye anillos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados o aromáticos (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de los sistemas de anillos aromáticos monocíclicos son furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados son piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolina, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazina, morfolina, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión " heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de

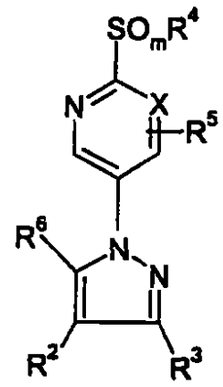
5 ó 6 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación en contrario, significa un grupo bicíclico que tiene un primer anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) unido covalentemente al núcleo de pirazol y en el que dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que dentro de dichos segundos 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos. Dichos primer y segundo anillos comprenden anillos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados o aromáticos (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos son indolidin-4-ilo, indolidin-5-ilo, quinolidin-5-ilo, quinolidin-6-ilo, quinolidin-7-ilo, quinolidin-8-ilo, isoquinolidin-5-ilo, isoquinolidin-6-ilo, isoquinolidin-7-ilo, isoquinolidin-8-ilo, quinazolidin-5-ilo, quinazolidin-6-ilo, quinazolidin-7-ilo, quinazolidin-8-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, benzotiofen-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, isoindol-1-ilo, isoindol-3-ilo, ciclopentapirid-2-ilo, ciclopentapirid-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, cinolin-4-ilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

La expresión "heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado a un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros)", como se utiliza aquí, salvo indicación específica en contrario, significa un grupo heterocíclico bicíclico que tiene un primer anillo unido covalentemente al núcleo de pirazol y que contiene cinco a seis átomos en el anillo que comprenden uno a dos heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre -N=, -NH-, -[N-alquilo(C_1-C_4]-, -O- y -S-; donde dicho primer anillo está condensado a un segundo anillo que comprende un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde dentro de dichos segundos 5 ó 6 miembros están incluidos los átomos comunes a ambos anillos. Dicho segundo anillo comprende un anillo heterocíclico, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros). Los ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos son pirano[3,4b]pirrolilo, pirano[3,2b]pirrolilo, pirano[4,3b]pirrolilo, purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, pteridin-2-ilo, pirido[3,4b]piridilo, pirido[3,2b]piridilo, pirido[4,3b]piridilo, naftiridinilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-

oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

"Un sustituyente adecuado" pretende significar un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no anula la actividad inhibidora de los compuestos de la invención. Tales sustituyentes adecuados pueden ser seleccionados rutinariamente por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos halógeno, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos hidroxi, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos aralquilo o heteroalquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos carboxi, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxicarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados que se definen más abajo tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

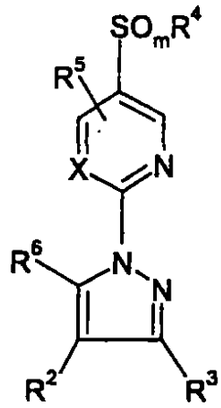
Una realización y un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(1) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA1

en la que **X** es CR^8 o N.

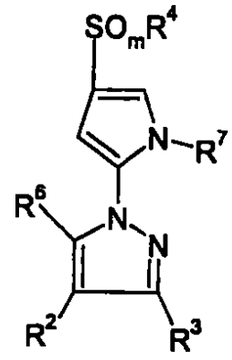
Otra realización y un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(2) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA2

en la que **X** es CR^8 o N.

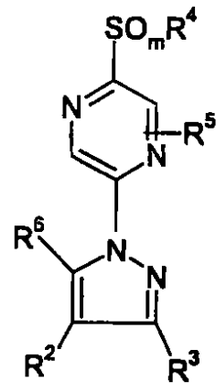
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(3) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA3

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

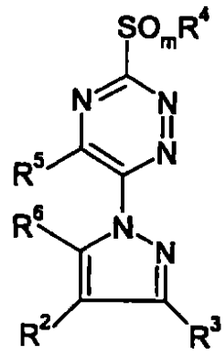
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(4) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA4

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

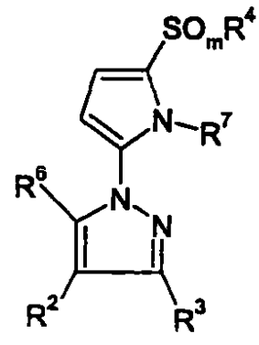
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(5) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA5

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

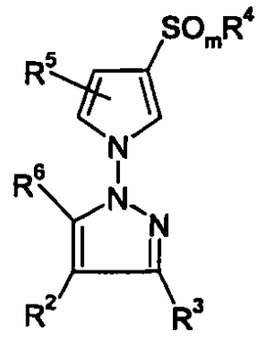
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(6) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA6

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

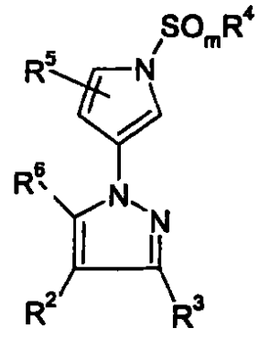
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(7) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA7

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

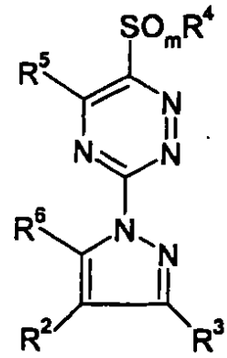
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo IA(8) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA8

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

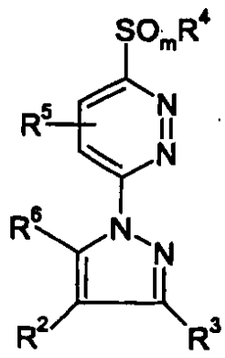
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo A(9) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA9

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo A(10) de compuestos, en el que dichos compuestos tienen la fórmula



IA10

en la que R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

Una realización y un grupo particularmente preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(a) de compuestos, en el que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en

donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención y un grupo moderadamente preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(b) de compuestos, en el que **R^6** es fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); en el que uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización y un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(c) de compuestos, en el que **R^6** es fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde uno cualquiera de dicho fenilo o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido

con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención y un grupo preferido de compuestos incluye compuestos de fórmula I, referidos como el Grupo R^6(d) de compuestos, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(e) de compuestos, en el que R^6 es un anillo carbocíclico

(de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(f) de compuestos, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-

(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(g) de compuestos, en el que **R^6** es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) que contiene 1 a 4 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR', -O- o -S-, donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 o 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referido como el grupo R^6(h) de compuestos, en el que **R^6** es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR', -O- o -S-, donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 o 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente

saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-;

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula I, referidos como el grupo R^6(i) de compuestos, en el que $\mathbf{R^6}$ es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino,

di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Las realizaciones subgenéricas de los Grupos de compuestos "A" (es decir, A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8 y A9) y R^6 (es decir R^6(a), R^6(b), R^6(c), R^6(d), R^6(e), R^6(f), R^6(g) R^6(h), R^6(i)) están expresamente contempladas por la presente invención. Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A1 incluye el grupo A1 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A1-R^6(a), A1-R^6(b), A1-R^6(c), A1-R^6(d), A1-R^6(e), A1-R^6(f), A1-R^6(g), A1-R^6(h) y A1-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A2 incluye el grupo A2 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A2-R^6(a), A2-R^6(b), A2-R^6(c), A2-R^6(d), A2-R^6(e), A2-R^6(f), A2-R^6(g), A2-R^6(h) y A2-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A3 incluye el grupo A3 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A3-R^6(a), A3-R^6(b), A3-R^6(c), A3-R^6(d), A3-R^6(e), A3-R^6(f), A3-R^6(g), A3-R^6(h) y A3-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A4 incluye el grupo A4 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A4-R^6(a), A4-R^6(b), A4-R^6(c), A4-R^6(d), A4-R^6(e), A4-R^6(f), A4-R^6(g), A4-R^6(h) y A4-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A5 incluye el grupo A5 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A5-R^6(a), A5-R^6(b), A5-R^6(c), A5-R^6(d), A5-R^6(e), A5-R^6(f), A5-R^6(g), A5-R^6(h) y A5-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A6 incluye el grupo A6 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A6-R^6(a), A6-R^6(b), A6-R^6(c), A6-R^6(d), A6-R^6(e), A6-R^6(f), A6-R^6(g), A6-R^6(h) y A6-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A incluye el grupo A7 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A7-R^6(a), A7-R^6(b), A7-R^6(c), A7-R^6(d), A7-R^6(e), A7-R^6(f), A7-R^6(g), A7-R^6(h) y A7-R^6(i)). Tales realizaciones

subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A8 incluye el grupo A8 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A8-R^6(a), A8-R^6(b), A8-R^6(c), A8-R^6(d), A8-R^6(e), A8-R^6(f), A8-R^6(g), A8-R^6(h) y A8-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A9 incluye el grupo A9 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A9-R^6(a), A9-R^6(b), A9-R^6(c), A9-R^6(d), A9-R^6(e), A9-R^6(f), A9-R^6(g), A9-R^6(h) y A9-R^6(i)). Tales realizaciones subgenéricas dentro del Grupo de compuestos A10 incluye el grupo A10 en combinación con cada uno de los grupos R^6 (es decir, A10-R^6(a), A10-R^6(b), A10-R^6(c), A10-R^6(d), A10-R^6(e), A10-R^6(f), A10-R^6(g), A10-R^6(h) y A10-R^6(i)).

Los compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en que el anillo "A" es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente donde m es 2.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^6 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor) o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente R^2 es metilo o hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^3 es ciano o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, más preferiblemente R^3 es $-CF_3$ ó $-CF_2H$.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (I) en la que R^4 es metilo.

Ejemplos de compuestos específicos preferidos de fórmula I son los siguientes:

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

{4-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

2-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-p-tolil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonill-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metil-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina; y

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina.

Otros compuestos de fórmula I incluyen los siguientes:

5-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-N-metil-benzamida;

{4-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimeti-amina;

2-Metanosulfonil-5-(5-p-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

2-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazoo-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-p-tolil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-5-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(4-Cloro-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-Metanosulfonil-5-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-[5-(2-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-[5-(4-metilsulfanil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,4-Dimetil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[3-trifluorometil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piridina;

3-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo;

2-(5-Bifenil-4-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxo-5-il-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3,5-Difluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-terc-Butil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3,5-Difenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-metil-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-8-metoxi-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

2-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-pirazina;

2-(3-Difluorometil-5-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-trifluorometil-pirazol-

1-il]-piridina;

2-[5-(3-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-benzotiazol;

3-Difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

5-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-pirimidina;

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[4-metil-3-trifluorometil-5-(2-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-piridina;

2-(5-Difluorometil-3-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(4-metil-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-naftalen-1-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

1-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol;

1-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-6-metoxi-3-trifluorometil-1,4-dihidro-indeno[1,2]pirazol;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Cloro-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

Ácido 1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico;

Ácido 4-cloro-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico;

5-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-difluorometil-pirazol-1-il)-2-metanosulfonil-piridina;

5-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-2-metanosulfonil-piridina;

5-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-metanosulfonil-piridina;

5-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

2-Metanosulfonil-5-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,5-Dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-(Cloro-difluoro-metil)-5-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[5-(3-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-piperidin-1-il-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[5-(4-isobutil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

1-Etil-5-[2-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metil-1H-benzoimidazol;

5-Metanosulfonil-2-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-fluoro-fenil)-pirazoo-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metil-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

Éster metílico de ácido 1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico;

5-Metanosulfonil-2-(5-p-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metil-benzonitrilo;

2-[5-(4-Bromo-3-metil-fenil)-4-etil-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-Cloro-4-[2-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenol;

5-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-2-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirimidina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-pirimidina;

5-Metanosulfonil-2-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirimidina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-pirimidina;

6-Metanosulfonil-3-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazina;

3-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-6-metanosulfonil-[1,2,4]triazina;

6-Metanosulfonil-3-(5-naftalen-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazina; y

6-Metanosulfonil-3-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-[1,2,4]triazina.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un proceso seleccionado del grupo constituido por artritis (incluidas la osteoartritis, la enfermedad degenerativa de las articulaciones, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, el lupus eritematoso sistémico, la artritis juvenil y la artritis reumatoide), fiebre (incluidas las fiebres reumáticas y la fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer (tal como cáncer de tumores sólidos, incluidos el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata; enfermedades malignas hematopoyéticas, incluidas las leucemias y los linfomas; la enfermedad de Hodgkin; la anemia aplásica,

el cáncer de piel y la poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluida la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma aórtico (incluidos el aneurisma aórtico abdominal y el aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas (agudas y crónicas), enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluidos el dolor de espalda lumbar y cervical, el dolor de cabeza y el dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel (tales como la psoriasis, el eczema, la escleroderma y la dermatitis), miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluidas las diabetes de tipo I y II, y la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia (tales como SIDA en seres humanos y FLV y FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas (tales como la enfermedad de Lima, Erliquiosis), enfermedades protozoicas (tales como la malaria, la giardia y la coccidia), trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado), y choque séptico en mamíferos, especialmente seres humanos, gatos, animales de ganado o perros, que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables eficaces en dicho tratamiento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o proceso que se puede tratar inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, animal de ganado o perro, que comprende una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un método para tratar un proceso seleccionado del grupo formado por artritis (incluidas la osteoartritis, la enfermedad degenerativa de las articulaciones, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, el lupus eritematosos sistémico, la artritis juvenil y la artritis reumatoide), fiebre (incluidas las fiebres reumáticas y la fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer (tal como cáncer de tumores sólidos, incluidos el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata; enfermedades malignas hematopoyéticas, incluidas las leucemias y los linfomas; la enfermedad de Hodgkin; la anemia aplásica, el cáncer de piel y la poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluida la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma aórtico (incluidos el aneurisma aórtico abdominal y el aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas (agudas y crónicas), enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluidos el dolor de espalda lumbar y cervical, el dolor de cabeza y el dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel (tales como la psoriasis, el eczema, la escleroderma y la dermatitis), miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluidas las diabetes de tipo I y II, y la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia (tales

como SIDA en seres humanos y FLV y FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas (tales como la enfermedad de Lima, Erliquiosis), enfermedades protozoicas (tales como la malaria, la giardia y la coccidia), trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado), y choque séptico en mamíferos, especialmente seres humanos, gatos, animales de ganado o perros, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para tratar dicho proceso.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad o proceso que puede ser tratado o prevenido inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, animal de ganado o perro, que comprende administrar a un mamífero que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también se refiere a un método o una composición farmacéutica para tratar procesos y enfermedades inflamatorios, que comprende administrar un compuesto de fórmula I de esta invención o su sal a un mamífero, incluido un ser humano, un gato, un animal de ganado o un perro, donde dichos procesos y enfermedades inflamatorias son los que se han definido aquí anteriormente, y dicho compuesto inhibidor se utiliza en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos en las siguientes condiciones:

A.) cuando una articulación ha sufrido una importante inflamación y al mismo tiempo ha sido infectada por bacterias, hongos, protozoos y/o virus, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoicos y/o antivíricos;

B.) cuando se desea un tratamiento múltiple de dolor e inflamación, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo constituido esencialmente por:

(1) AINES;

(2) antagonistas del receptor H_1;

(3) antagonistas de los receptores B_1 y B_2 de la quinina;

(4) inhibidores de la prostaglandina seleccionados del grupo formado

por los antagonistas de los receptores PGD, PGF, PGI_2 y PGE;

(5) inhibidores de tromboxano A_2 (TXA_2);

(6) inhibidores de 5, 12 y 15 lipoxigenasa;

(7) inhibidores de los leucotrienos LTC_4, LTD_4/LTE_4 y LTB_4;

(8) antagonistas del receptor PAF;

(9) oro en forma de un grupo aurotio junto con uno o más grupos hidrofílicos;

(10) agentes inmunosupresores seleccionados del grupo constituido por ciclosporina, azatioprina y metotrexato;

(11) glucocorticoides anti-inflamatorios;

(12) penicilamina;

(13) hidroxicloroquina;

(14) agentes contra la gota, entre ellos colchicina; inhibidores de xantina-oxidasa incluido el alopurinol; y agentes uricosúricos seleccionados entre probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona;

C.) cuando están siendo tratados mamíferos de más edad para enfermedades procesos, síndromes y síntomas encontrados en mamíferos geriátricos, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo constituido esencialmente por:

(1) agentes terapéuticos para mejorar la cognición destinados a contrarrestar la pérdida y el deterioro de la memoria;

(2) agentes anti-hipertensivos y otros fármacos cardiovasculares destinados a neutralizar las consecuencias de la aterosclerosis, la hipertensión, la isquemia de miocardio, la angina, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados del grupo constituido por:

a. diuréticos;

b. vasodilatadores;

c. antagonistas del receptor β-adrenérgico;

d. inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina-II (inhibidores de ECA), a solas u opcionalmente juntos con inhibidores de endopeptidasa neutra;

e. antagonistas del receptor II de la angiotensina;

f. inhibidores de renina;

g. bloqueadores de los canales del calcio;

h. agentes simpatolíticos;

i. agonistas α_2-adrenérgicos;

j. agonistas del receptor α-adrenérgico; y

k. inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (anti-hipercolesterolémicos);

(3) agentes antineoplásicos seleccionados entre:

a. fármacos antimitóticos seleccionados entre:

i. alcaloides de la vinca seleccionados entre:

[1] vinblastina; y

[2] vincristina;

(4) secretagogos de la hormona del crecimiento;

(5) analgésicos fuertes;

(6) anestésicos locales y sistémicos; y

(7) antagonistas del receptor H_2, inhibidores de la bomba de protones y otros agentes gastroprotectores.

El término "tratar", tal como se utiliza aquí, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir la enfermedad o el proceso al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad o proceso. El término "tratamiento", tal como se utiliza aquí, se refiere a la acción de tratar, entendiéndose por "tratar" lo que se ha definido justamente arriba.

La expresión "animales de ganado" como se utiliza aquí, se refiere a cuadrúpedos domesticados, incluyendo los que se crían para obtener carne y diversos subproductos, p.ej., un animal bovino incluyendo ganado vacuno y otros miembros del género *Bos*, un animal porcino incluyendo los cerdos domésticos y otros miembros del género *Sus*, un animal ovino incluyendo las ovejas y otros miembros del género *Ovis*, cabras domésticas y otros miembros del género *Capra*, cuadrúpedos domesticados que se crían para labores especializadas tales como el uso como bestia de carga, por ejemplo un animal equino incluyendo los caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género *Equus*, o para trabajo de búsqueda y vigilancia, por ejemplo un animal canino, incluyendo los perros domésticos y otros miembros del género *Canis*; y cuadrúpedos domesticados que se crían principalmente para fines de recreo, p.ej. los miembros de *Equus* y *Canis*, así como un animal felino incluyendo los gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género *Felis*.

"Animales de compañía", como se utiliza aquí, se refiere a gatos y perros.

En el sentido utilizado aquí, el término "perro(s)" denota cualquier miembro de la especie *Canis familiaris* de la que existe un gran número de razas diferentes. Aunque las determinaciones de actividad biológica en laboratorio pueden haber sido llevadas a cabo utilizando una raza particular, se considera que los compuestos inhibidores de la presente invención tendrán utilidad para tratar dolor e inflamación en cualquiera de estas numerosas razas. Los perros representan una clase particularmente preferida de pacientes ya que son bien conocidos por ser muy susceptibles a los procesos inflamatorios crónicos tales como osteoartritis y enfermedad degenerativa de las articulaciones, que en los perros suele deberse a una serie de enfermedades padecidas durante el crecimiento, por ejemplo, displasia de cadera y osteocondrosis, así como a lesiones traumáticas en las articulaciones. Los AINES convencionales, si se utilizan en terapia canina, tienen el potencial de producir serias reacciones gastrointestinales adversas y otras reacciones adversas, entre ellas la toxicidad para el hígado y el riñón. Los efectos gastrointestinales tales como ulceraciones individuales o múltiples, incluídas la perforación y la hemorragia de esófago, estómago, duodeno o intestino grueso o delgado, son normalmente debilitantes, pero pueden ser con frecuencia graves o incluso fatales.

La expresión "tratar los trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado)" como se utiliza aquí se refiere al uso de los inhibidores de COX-2 de la invención en mamíferos, preferiblemente en animales de ganadería (vacas, cerdos, ovejas, cabras o caballos), durante el ciclo estral para regular el momento del comienzo del estro al bloquear la señal uterina que conduce a la lisis del cuerpo lúteo, es decir las prostaglandinas de la serie F, eliminando después la inhibición cuando se desea el comienzo de estro. Hay casos en los que es útil regular o sincronizar el momento del estro, especialmente cuando se va a realizar una inseminación artificial o una transferencia de embriones. Dicho uso también incluye mejorar el porcentaje de supervivencia de embriones en animales de ganadería gestantes. El bloqueo de la liberación de prostaglandina de la serie F puede tener varias acciones beneficiosas, entre ellas la disminución de las contracciones uterinas, la mejora del riego sanguíneo útero-placentario, facilitar el reconocimiento del estado de gestación, y postponer la lisis de cuerpo lúteo al momento en el que habría ocurrido el estro si el animal no estuviera gestando (alrededor del día 21 de gestación). Dicho tratamiento también anula los efectos de las agresiones externas sobre la reproducción. Por ejemplo, las disminuciones en la fertilidad causadas por un calor excesivo, un balance negativo de

energía y otros tipos de agresiones que tienen un componente mediado por COX-2, como el aborto inducido por agresiones tales como calor, transporte, mezclamiento, palpación, infección, etc. Dicho tratamiento también es útil para regular el momento del parto, que está acompañado por la liberación de prostaglandinas de la serie F, lo que conduce a la lisis del cuerpo lúteo. La inhibición de COX-2 bloquearía el comienzo de un parto prematuro en animales de ganado, dejando tiempo para que la descendencia madure antes del nacimiento. También hay casos en los que el poder regular el momento del parto es una herramienta útil para la gestión de los animales gestantes.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula I, salvo en el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo los que incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o substratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir ^{3}H, y marcados con carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente preferidos debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* incrementada o necesidades disminuidas de dosificación y, por tanto, puede preferirse en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I de esta invención y sus profármacos pueden prepararse en general llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y las Preparaciones que se incluyen más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente y fácilmente asequible.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de Fórmula I. Esta invención también abarca métodos de

tratamiento o prevención de enfermeades que se pueden tratar o prevenir por la inhibición selectiva de COX-2, que comprende administrar profármacos de los compuestos de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I que tienen grupos amino libre, amido, hidroxi, éster de ácido carboxílico, sulfonamida o carboxílico (especialmente alquil-S- y alquil-(S = O)-) se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p.ej., dos, tres o cuatro) restos de aminoácido que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos, liberan los grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico de compuestos de Fórmula I. Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que hay carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de Fórmula I a través de la cadena lateral carbonada que contiene carbonilo del profármaco. Los profármacos también incluyen grupos metabólicamente lábiles tales como éteres, acetatos, mercaptanos y sulfóxidos.

Cualquier experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una gama diversa de enfermedades. Cualquier experto en la técnica apreciará también que cuando se utilicen los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención pueden combinarse con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes tales como inhibidores de TNF-α, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel®), una dosis baja de metotrexato, lefunimida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro por vía oral o parenteral.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser utilizados en combinación incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroidales clásicos (denominados en lo sucesivo AINES) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno,

fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticoesteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgan y synvisc.

El ingrediente activo de la presente invención se puede administrar en combinación con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo constituido esencialmente por las clases de tales inhibidores y sus ejemplos, que incluyen inhibidores de metaloproteinasa de la matriz, inhibidores de agrecanasa, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores del procesamiento y la liberación de IL-1, ILra, antagonistas del receptor H_1; antagonistas de los receptores B_1 y B_2 de la quinina; inhibidores de la prostaglandina tales como antagonistas de los receptores PGD, PGF, PGI_2 y PGE; inhibidores de tromboxano A_2 (TXA_2); inhibidores de 5 y 12 lipoxigenasa; inhibidores de los leucotrienos LTC_4, LTD_4/LTE_4 y LTB_4; antagonistas del receptor PAF; oro en forma de un grupo aurotio junto con varios grupos hidrofílicos; agentes inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina, azatioprina y metotrexato; glucocorticoides antiinflamatorios; penicilamina; hidroxicloroquina; agentes contra la gota, por ejemplo colchicina; inhibidores de xantina-oxidasa por ejemplo alopurinol; y agentes uricosúricos por ejemplo probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes anti-cancerosos tales como endostatina y angiostatina o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposido, taxol, taxotero y alcaloides tales como vincristina, y antimetabolitos tales como metotrexato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con fármacos anti-hipertensivos y otros fármacos cardiovasculares destinados a compensar las consecuencias de la aterosclerosis, incluida la hipertensión, la isquemia miocárdica incluída la angina, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados entre vasodilatadores tales como hidralazina, antagonistas de los receptores β-adrenérgicos tales como propranolol, bloqueantes de los canales del calcio tales como nifedipina, agonistas α_2-adrenérgicos tales como clonidina, agonistas de los receptores α-adrenérgicos tales como prazosina, e inhibidores de HMG-CoA-reductasa (anti-hipercolesterolémicos) tales

como lovastatina o atorvastatina.

El ingrediente activo de la presente invención también se puede administrar en combinación con uno o más agentes antibióticos, antifúngicos, antiprotozoicos, antivíricos o agentes terapéuticos similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes que actúan sobre el CNS tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como L-dopa, requip, mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal) y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

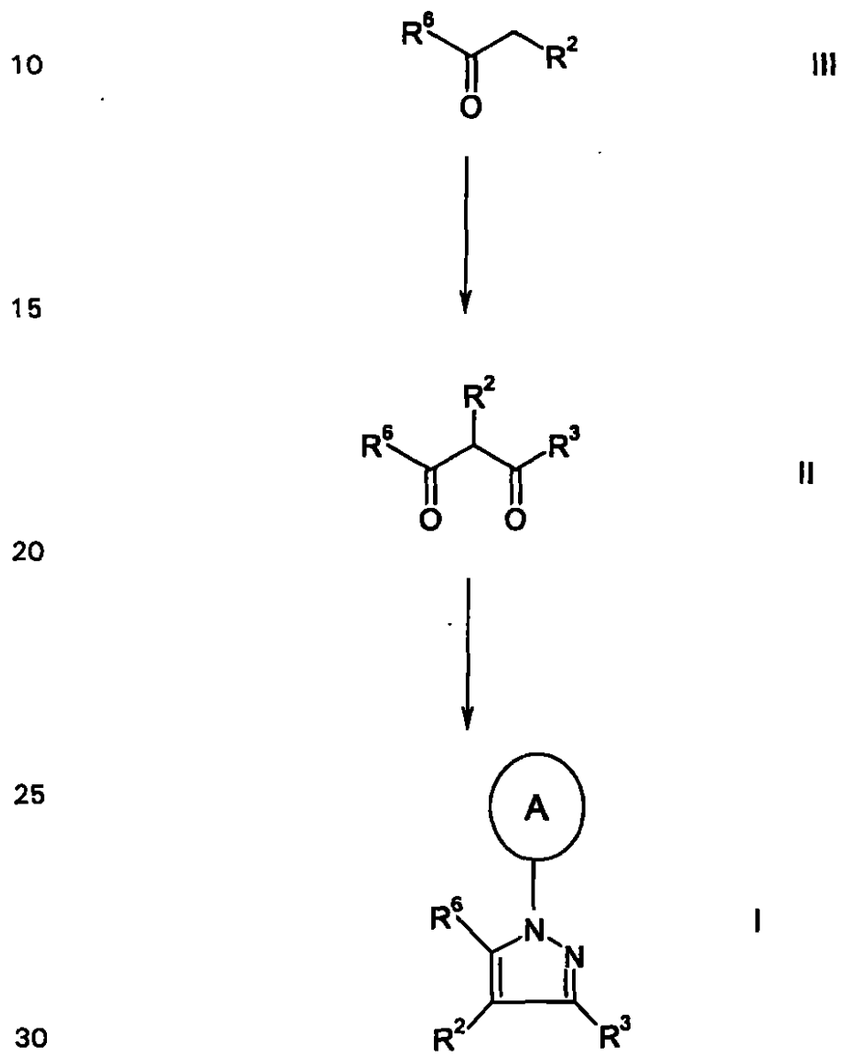
Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes contra la osteoporosis tales como roloxifeno, laxofoxifeno, droloxifeno o fosomax y agentes inumunosupresores tales como FK-506 y rapamicina.

La presente invención también se refiere a la formación de los agentes activos de la presente invención a solas o con uno o más de otros agentes terapéuticos que van a formar la combinación deseada, incluido el caso en que dichos fármacos diferentes tienen semividas variables, creando formas de liberación controlada de dichos fármacos con diferentes tiempos de liberación, lo que consigue una dosificación relativamente uniforme; o, en el caso de pacientes no humanos, una forma de dosificación mediante alimentos medicados en el que dichos fármacos utilizados en la combinación estén presentes conjuntamente en mezcla en dicha composición de alimentos. Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona la co-administración en la que la combinación de los fármacos se consigue por la administración simultánea de dichos fármacos que se van a administrar en combinación; incluída la co-administración por medio de diferentes formas de dosificación y rutas de administración; el uso de combinaciones de acuerdo con pautas de dosificación diferentes pero regulares y continuas, con lo que los niveles plasmáticos deseados de dichos fármacos implicados se mantienen en el paciente que se está tratando, incluso aunque los fármacos individuales que componen dicha combinación no se estén administrando a dicho paciente simultáneamente.

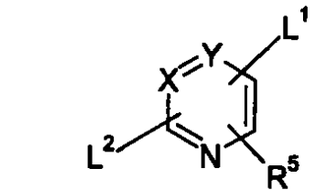
Descripción detallada de la invención

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción y la explicación correspondiente. Salvo indicación en contrario, R^2 a R^8, A, X y m en los Esquemas de reacción y en las explicaciones subsiguientes son los que se han definido anteriormente.

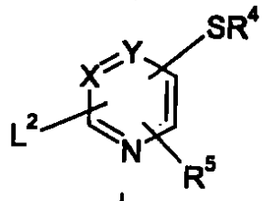
ESQUEMA 1



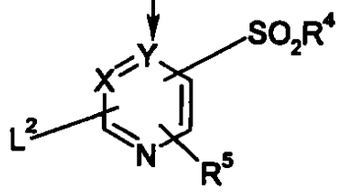
ESQUEMA 2



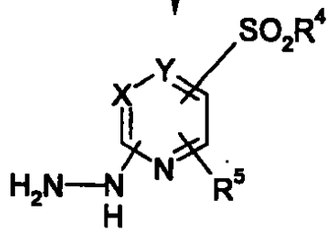
VIII



VII

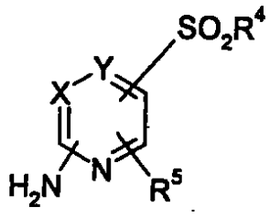


VI

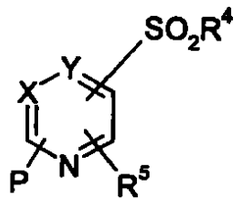


V

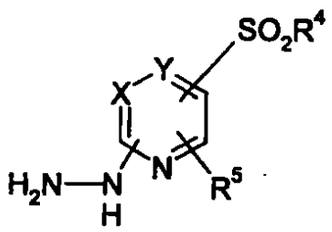
ESQUEMA 3



IX

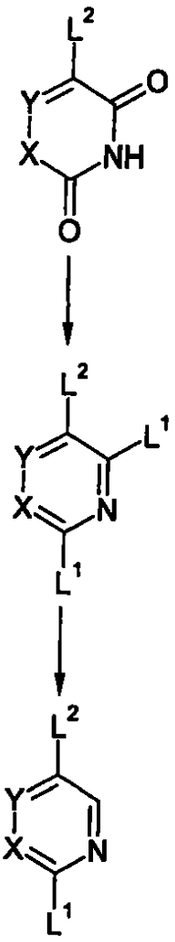


X



V

ESQUEMA 4

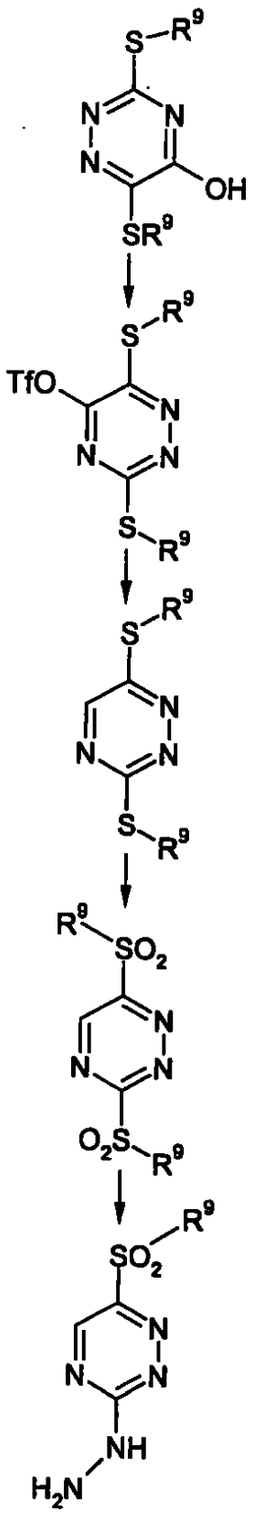


XII

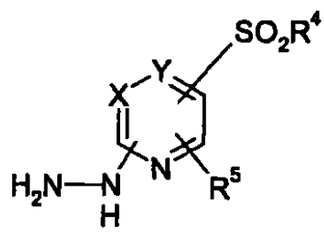
XIII

XIV

ESQUEMA 5



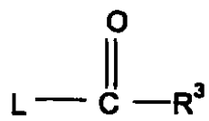
El Esquema 1 ilustra un método para sintetizar compuestos de Fórmula I. Con referencia al Esquema 1, un compuesto de Fórmula I se prepara a partir de un compuesto de Fórmula II por reacción con un compuesto de fórmula



V

en condiciones ácidas, neutras o básicas, preferiblemente en presencia de ácido o de la sal del ácido del compuesto de Fórmula V en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como etanol, trifluoroetanol, metanol, propanol, isopropanol o butanol; dimetil-sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), benceno, tolueno o cloroformo, preferiblemente un alcohol, lo más preferiblemente etanol o isopropanol. Los ácidos preferidos son ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroácetico, ácido p-toluenosulfónico y ácido sulfúrico. Por lo general, esta reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente aproximadamente a la temperatura de reflujo del disolvente polar.

El compuesto de Fórmula II se prepara a partir de un compuesto de Fórmula III por reacción con un compuesto de la fórmula



IV

donde L es un grupo saliente, en presencia de un base y un disolvente. Los reactivos adecuados de Fórmula IV incluyen ésteres o equivalentes de los ésteres tales como acilimidazol, dialquilamida, dialquilacetal, haluros y tioésteres, preferiblemente acilimidazol. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), hidruro de sodio (NaH), metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, diisopropil-amiduro de litio, pirrolidina y piperidina, preferiblemente metóxido

de sodio. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente tal como un dialquil-éter (preferiblemente dimetoxietano), tetrahidrofurano (THF), metanol, diclorometano, metil-terc-butil-éter, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) o DMSO, preferiblemente dimetoxietano. Las temperaturas de reacción pueden variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

Los compuestos de Fórmula III están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuetos de Fórmula III se pueden preparar por los métodos descritos en Aust. J. Chem., 1977, *30*, 229 y Heterocycles, 1990, *31*, 1951, cuyos métodos se incorporan aquí como referencia. El pirazol regio isómero (Ia') también puede prepararse a partir de la correspondiente 1,3-dicetona y de una heteroaril-hidrazina apropiada de acuerdo con otros métodos bien conocidos en la técnica.

El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula V en un procedimiento de varias etapas a partir de compuestos de Fórmula VIII, en la que L^1 y L^2 son grupos salientes tales como halógeno. Con referencia al Esquema 2, los compuestos de Fórmula V se preparan a partir de compuestos de Fórmula VI por reacción con hidrazina (preferiblemente anhidra) en presencia de un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como etanol, metanol, propanol o butanol; dimetil-sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol y lo más preferiblemente etanol. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente en torno a la temperatura de reflujo del disolvente polar. Preferiblemente el producto se aísla como una sal, tal como la sal de hidrobromuro o de hidrocloruro. Se prefiere la sal de hidrocloruro.

El compuesto de Fórmula VI se prepara a partir de un compuesto de Fórmula VII por reacción con un reactivo oxidante en presencia de un disolvente. Los oxidantes adecuados incluyen ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, perborato de sodio, u Oxone®. Los disolventes adecuados o mezclas de disolventes adecuados incluyen metanol-agua, dioxano-agua, tetrahidrofurano-agua, cloruro de metileno o cloroformo, preferiblemente metanol-agua. Las temperaturas adecuadas para dicha reacción varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente la temperatura puede variar de aproximadamente 20°C a aproximada-

mente 25°C (es decir temperatura ambiente). La reacción es completa al cabo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 16 horas.

El compuesto de Fórmula VII se prepara a partir de un compuesto de Fórmula VIII por una reacción de sustitución nucleofílica utilizando un reactivo nucleofílico que contiene azufre, tal como un alquiltiol, sulfuro de dialquilo, sulfonato de alquilo, tioalcóxido de sodio o tioalcóxido de potasio, en presencia o ausencia de una base y en un disolvente polar. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, trietilamina; alquil-litios tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; y diisopropil-amiduro de litio, y los disolventes adecuados incluyen éteres tales como dimetil-éter; alcanoles tales como metanol, etanol y terc-butanol; una mezcla de un alcanol y agua; THF: benceno; tolueno; xileno; DMF; DMSO; dioxano y 1,2-dimetoxietano. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a 200°C y durante un tiempo de aproximadamente 1 minuto a 1 día.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula V también se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula IX por nitrosación seguido de reducción como se ilustra en el Esquema 3. Con referencia al Esquema 3, un compuesto de Fórmula V se prepara haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula X, en la que P es -NH-NO ó $-N{\equiv}N^+$, con un agente reductor o por hidrogenación catalítica en un disolvente inerte. Los agentes reductores adecuados incluyen los haluros de metales tales como $TiCl_3$, $SnCl_2$, polvo de zinc-ácido acético, sodio-etanol, sodio-amoníaco acuoso, hidruro de litio y aluminio y similares. La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo utilizando un catalizador tal como paladio sobre carbono (Pd/C), sobre sobre sulfato de bario ($Pd/BaSO_4$), platino sobre carbono (Pt/C), o tris(tifenilfosfina)-cloruro de rodio (catalizador de Wilkinson), en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, THF, dioxano o acetato de etilo a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas y a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C. Se prefieren las siguientes condiciones: Pd sobre carbono, metanol a 25°C y 3,5 kg/cm^2 de presión de gas hidrógeno. Este método también proporciona la introducción de isótopos de hidrógeno (es decir deuterio o tritio) utilizando $^2H_2$ ó $^3H_2$ en vez de $^1H_2$ en el procedimiento anterior. Los compuestos de Fórmula V así obtenidos se pueden aislar como una sal de adición de ácido tal como el hidrocloruro.

Un compuesto de Fórmula X, donde P es -NH-NO ó $-N{\equiv}N^+$, puede

prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula IX con un reactivo adecuado. Los reactivos típicos incluyen nitrito de sodio en un medio acuoso (p.ej. ácido clorhídrico en agua); otros incluyen cloruro de nitrosilo, óxidos de nitrógeno y éteres de nitrilo. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a aproximadamente 0°C y durante aproximadamente 1 minuto a 10 horas.

Los compuestos de Fórmula IX están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica (p.ej., F. Walker y col., J. Chem. Soc. 1939, 1948).

Los compuestos de Fórmula V también se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos descritos en *Collection Czechoslov. Chem. Common.* Vol. 37, pág. 1721, 1972 por J. Vavrina y col.

El Esquema 4 ilustra los métodos de preparación para sintetizar compuestos de Fórmula XIV (es decir compuestos de pirimidina de Fórmula VIII que se pueden utilizar en el Esquema 2) en la que **X** e **Y** son independientemente NH o CR^8; y tanto L^1 como L^2 son grupos salientes. Con referencia al Esquema 4, un compuesto dicetónico de Fórmula XII se puede someter a reacción de sustitución para introducir L^1 y dar el compuesto de Fórmula XIII, seguida de reducción para dar el compuesto de Fórmula XIV. Un grupo saliente típico es halógeno, que se puede introducir por halogenación de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la cloración de un compuesto de Fórmula XII se puede llevar a cabo utilizando un reactivo clorante tal como una cantidad en exceso de cloruro de fosforilo en presencia o ausencia de una base tal como N,N-dietilanilina. Esta reacción se puede llevar a cabo típicamente a reflujo y durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 10 horas. La reducción subsiguiente se puede llevar a cabo utilizando un reactivo reductor tal como un catalizador metálico en presencia de una base, en un disolvente inerte a la reacción de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo típicamente utilizando polvo de zinc en presencia de amoníaco en un disolvente inerte a la reacción tal como benceno y a temperatura aproximadamente ambiental durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1 día. Los compuestos de Fórmula XIV así obtenidos se pueden someter a las reacciones ilustradas en el Esquema 2.

Los compuestos de Fórmula XII están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase por ejemplo Pharmazie, 17, 135 (1961), Pharmazie, 17, 209 (1962) y J.O.C., 63, 6329

(1998).

El Esquema 5 ilustra los métodos para preparar compuestos de Fórmula V', en la que R^9 es alquilo, que se pueden convertir en compuestos de Fórmula I de acuerdo con el Esquema 1. Con referencia al Esquema 5, un compuesto de Fórmula V' se prepara a partir de un compuesto de Fórmula XV por reacción con hidrazina en un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como etanol, metanol, propanol o butanol; dimetil-sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol, y lo más preferiblemente etanol. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente aproximadamente a la temperatura de reflujo del disolvente polar. Preferiblemente el producto se aísla como una sal, tal como una sal de hidrobromuro o de hidrocloruro. Se prefiere la sal de hidrocloruro.

El compuesto de Fórmula XV se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula XVI por reacción con un reactivo oxidante en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados o las mezclas de disolventes adecuados incluyen metanol-agua, dioxano-agua, tetrahidrofurano-agua, cloruro de metileno o cloroformo (preferiblemente metanol-agua). Las temperaturas adecuadas para dicha reacción varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente la temperatura puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C (es decir temperatura ambiente). La reacción es completa en el espacio de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente en torno a 16 horas.

El compuesto de Fórmula XVI se preparar a partir de un compuesto de Fórmula XVII por reacción con un reactivo de tipo hidruro en un disolvente. Los reactivos de tipo hidruro adecuados incluyen borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio. Los disolventes adecuados incluyen éter, THF, dimetilformamida, preferiblemente éter. La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente en torno a 0°C. La reacción se efectúa durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas.

El compuesto de Fórmula XVII, en el que **Tf** es un grupo saliente tal como CF_3-SO_2, se prepara a partir de un compuesto de Fórmula XVIII por reacción con un reactivo activante en presencia de una base. Los agentes activantes adecuados incluyen anhídrido tríflico u oxicloruro de fósforo. Los disolventes adecuados incluyen

piridina. La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas.

El compuesto de Fórmula XVIII se puede preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica tales como los descritos en *J. Org. Chem.*, Vol. 63, pag. 6329 (1998).

Otros métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I son bien conocidos por los expertos en la técnica tales como los descritos en Heterocycles, 31, 1041 (1990). Los compuestos de Fórmula I también se pueden sintetizar utilizando el método de Kharash, Negishi, Stille, o Suzuki y col., que son bien conocidos en la ténica. En general, los compuestos arílicos/heteroarílicos se sintetizan por diversas reacciones de acoplamiento cruzado catalítico a partir de haluros o triflatos de arilo/heteroarilo y reactivos de aril/heteroaril-metal, [por ejemplo reactivo de Grignard (la denominada reacción de Kharasch), reactivo de aril/heteroaril-zinc (la denominada reacción de Negishi), reactivo de aril/heteroaril-estaño (la denominada reacción de Stille), reactivo de aril-boro (la denominada reacción de Suzuki), reactivo de aril/heteroaril-sililo, etc. (véase por ejemplo S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303)].

Salvo indicación específica en contrario, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se efectuarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión atmosférica (en torno a una atmósfera).

Los expertos en la técnica apreciarán que los Esquemas anteriores describen métodos generales para preparar los compuestos de la invención. Los compuestos específicos de Fórmula I pueden poseer grupos funcionales sensibles que requieran de grupos protectores cuando se preparan con los intermedios descritos. Ejemplos de grupos protectores adecuados se pueden encontrar en T.W. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2ª edición, Nueva York, 1991.

Los compuestos de Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia gama de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de Fórmula I a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal

farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto en forma de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y subsiguientemente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos en forma de base de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto en forma de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras una cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de Fórmula I que tambien tienen naturaleza ácida, por ejemplo donde **A** o R^6 incluyen un COOH o tetrazol u otro resto ácido, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de esta sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos y particularmente, las sales de sodio o potasio. Estas sales se preparan todas ellas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquéllas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos descritos aquí de Fórmula I. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente por tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y posterior evaporación de la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y evaporando después la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso,

preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar la terminación de la reacción y unos rendimientos máximos de los productos.

MÉTODOS PARA EVALUAR ACTIVIDADES BIOLÓGICAS

La actividad de los compuestos de Fórmula I de la presente invención se demostró por los siguientes ensayos.

Ensayos humanos *in vitro*

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Sangre perfiérica humana obtenida a partir de voluntarios sanos se diluyó 1/10 volúmenes con solución de citrato de sodio al 3,8%. El plasma rico en plaquetas obtenido inmediatamente se lavó con cloruro de sodio 0,14 M que contenía Tris-HCl 12mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Después, las plaquetas se lavaron con tampón para plaquetas (tampón de Hanks (exento de Ca) que contenía 0,2% de BSA y HEPES 20 mM). Finalmente, las plaquetas humanas lavadas (HWP) se suspendieron en tampón para plaquetas a la concentración de 2,85 x 10^8 células/ml y se guardaron a temperatura ambiente hasta su uso. La suspensión HWP (alícuotas de 70 µl, 2,0 x 10^7 células/ml) se puso en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se añadieron alícuotas de 10 µl de cloruro de calcio 12,6 mM. Las plaquetas se incubaron con A23187 (final 10 µM, Sigma) con compuesto de ensayo (0,1-100 µM) disuelto en DMSO (concentración final; menor que 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se detuvo por adición de EDTA (final 7,7 mM) y el TxB2 en el sobrenadante se cuantificó utilizando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas

El ensayo de COX-2 basado en células humanas se llevó a cabo como se ha descrito previamente (Moore y col., *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Células endoteliales obtenidas de la vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) confluentes situadas en una placa de fondo plano de 96 pocillos se lavaron con 80 ml de RPMI1640 que contenía 2% de FBS y se incubaron con hIL-1β (concentración final 300 U/ml,. R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después de lavar, las HUVEC activadas se

incubaron con compuesto de ensayo (concentración final; 0,1 nM-1μM), disuelto en DMSO (concentración final; menor que 0,01%) a 37°C durante 20 minutos y se estimularon con A23187 (concentración final 30 mM) en tampón de Hanks que contenía 0,2% de BSA, HEPES 20 mM a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, un metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante se cuantificó utilizando un método de radioinmunoensayo (anticuerpo; Preseptive Diagnostics, SPA; Amersham).

Ensayos caninos in vitro

Los siguientes ensayos de COX-1 y COX-2 basados en células caninas se han dado a conocer en Ricketts y col., Evaluation of Selective Inhibition of Canine Cyclooxigenase 1 y 2 por Carprofen and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, American Journal of Veterinary Research, 59 (11), 1441-1446.

Protocolo para la evaluación de actividad COX-1 canina

Los fármacos utilizados como compuestos de ensayo se solubilizaron y diluyeron el día antes de efectuar el ensayo con 0,1 ml de DMSO/0,9 ml de solución de sales equilibradas de Hanks (HBSS), y se almacenaron durante una noche a 4°C. El día en que se llevó a cabo el ensayo, se extrajo sangre citrada de un perro donante, se centrifugó a 190 x g durante 25 minutos a temperatura ambiente y luego el plasma rico en plaquetas resultante se transfirió a un nuevo tubo para otros procedimientos. Las plaquetas se lavaron por centrifugación a 1.500 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las plaquetas se lavaron con un tampón para plaquetas que comprendía tampón de Hanks (exento de Ca) con 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA) y HEPES 20 mM. Luego se ajustaron las muestras de plaquetas a 1,5 $x10^7$/ml, después de lo cual se añadieron 50 μl de ionóforo de calcio (A23187) junto con una solución de cloruro de calcio a 50 μl de las diluciones de fármacos utilizados como compuestos de ensayo en placas para producir concentraciones finales de A23187 1,7 μM y Ca 1,26 mM. Después, se añadieron 100 μl de plaquetas lavadas caninas y las muestras se incubaron a 37°C durante 15 minutos, después de lo cual la reacción se detuvo por adición de 20 μl de EDTA 77 mM. Luego, las placas se centrifugaron a 2.000 x g durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual 50 μl del sobrenadante se ensayaron para determinar tromboxano B_2 (TXB_2) por inmunoensayo enzimático (EIA). Se calcularon los pg/ml de TXB_2 a partir de la línea patrón incluída en cada placa, por lo que fue posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-1 y

los valores de CI_{50} para los fármacos utilizados como compuestos de ensayo.

Protocolo para la evaluación de actividad COX-2 canina

Se utilizó una línea celular de histocitoma canino (similar a macrófagos) de la American Type Culture Collection designada DH82, para poner en práctica el protocolo de la evaluación de la actividad de inhibición de COX-2 de diversos fármacos utilizados como compuestos de ensayo. Se añadieron a los matraces que contenían estas células 10 µg/ml de LPS, después de lo cual los cultivos en matraces se incubaron durante una noche. En este ensayo de COX-2 se utilizaron las mismas diluciones de los fármacos utilizados como compuestos de ensayo que se describieron antes para el protocolo de COX-1 y se prepararon el día antes del ensayo. Las células se recogieron de los matraces de cultivo rascando las paredes y se transfirieron con medio mínimo de Eagle combinado con 1% de suero bovino fetal, se centrifugaron a 1.500 rpm durante 2 minutos y se ajustaron a una concentración de $3,2 \times 10^5$ células/ml. A 50 µl de la dilución del fármaco de ensayo se añadieron 50 µl de ácido araquidónico en MEM para dar una concentración final de 10 µM, y se añadieron también 100 µl de suspensión de células para dar una concentración final de $1,6 \times 10^5$ células/ml. Las suspensiones de muestra de ensayo se incubaron durante 1 hora y después se centrifugaron a 1.000 rpm durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual se suministraron alícuotas de 50 µl de cada muestra de fármaco de ensayo a placas de EIA. El EIA se realizó para prostaglandina E_2 (PGE_2) y la concentración en pg/ml de PGE_2 se calculó a partir de la línea patrón incluída en cada placa. A partir de estos datos fue posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-2 y los valores de CI_{50} para los fármacos utilizados como compuestos de ensayo. Se realizaron investigaciones repetidas de inhibición de COX-1 y COX-2 en el curso de varios meses. Los resultados se promedian y se calcula un solo cociente COX-1:COX-2.

Los ensayos hematológicos completos para determinar COX-1 y COX-2 son conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en C. Brideau y col., A Human Whole Blood Assay for Clinical Evaluation of Biochemical Efficacy of Cyclooxigenase Inhibitors, *Inflammation Research*, vol. 45, págs. 68-74 (1996). Estos métodos se pueden aplicar con sangre felina, canina o humana según sea necesario.

Ensayos in vivo

Edema de pie inducido por carragenano en ratas

Ratas Sprague-Dawley machos (5 semanas de vida, Charles River, Japón) se mantuvieron en ayunas durante una noche. Utilizando un marcador, se trazó una línea por encima del tobillo en la pata trasera derecha y se midió el volumen de la pata (V0) por desplazamiento de agua utilizando un pletismómetro (Muromachi). Los animales fueron dosificados oralmente o bien con vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o con un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 g de peso corporal). Una hora más tarde, los animales fueron inyectados intradérmicamente con λ-carragenano (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544-1962; Lombardino y col., *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975) y tres horas más tarde, se midió el volumen de la pata (V3) y se calculó el incremento de volumen (V3-V0). Ya que la inhibición máxima que se puede obtener con los AINE clásicos es 60-70%, se calcularon los valores de la DE_{30}.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogénesis gástrica del compuesto de ensayo se estimó por una modificación del método convencional (Ezer y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655, 1976; Cashin y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330-336, 1977). Ratas Sprague-Dawley machos (5 semanas de vida, Charles River, Japón) mantenidas en ayunas durante una noche, se dosificaron oralmente o bien con vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 g de peso corporal). Seis horas más tarde, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se extirparon los estómagos y se inflaron con una solución de formalina al 1% (10 ml). Se abrieron los estómagos haciendo una incisión a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que mostraron al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluyendo equimosis), se calculó la incidencia de ulceración. Los animales no tuvieron acceso a agua ni a comida durante el experimento.

Determinaciones ex vivo en sangre completa canina de la inhibición de la actividad de COX-1 y COX-2

La potencia inhibidora *in vivo* de un compuesto de ensayo contra la actividad de COX-1 y COX-2 se puede evaluar utilizando un procedimiento *ex vivo* en sangre

completa canina. Tres perros fueron dosificados con 5 mg/kg del compuesto de ensayo, administrado por sonda oral en metil-celulosa al 0,5% como vehículo y tres perros permanecieron sin tratamiento. Se recogió una muestra de sangre a tiempo cero de todos los perros en el estudio antes de la dosificación, seguida por recogidas de muestras de sangre 2 y 8 horas después de la dosificación. Se prepararon tubos de ensayo que contenían 2 µl de o bien (A) ionóforo de calcio A23187 que daba una concentración final 50 µM, que estimula la producción de tromboxano B_2 (TXB_2) para determinar la actividad de COX-1; o bien de (B) lipopolisacárido (LPS) para dar una concentración final de 10 µg/ml, que estimula la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2) para determinar la actividad de COX-2. Como testigos se utilizaron tubos de ensayo con vehículo no estimulado. Se añadió una muestra de sangre de 500 µl a cada uno de los tubos de ensayo descritos anteriormente, después de lo cual se incubaron a 37°C durante 1 hora en el caso de los tubos de ensayo que contenían el ionóforo de calcio, y durante una noche en el caso de los tubos de ensayo que contenían LPS. Después de la incubación, se añadieron 10 µl de EDTA para dar una concentración final de 0,3%, con objeto de impedir la coagulación del plasma que algunas veces ocurre cuando se descongelan muestras de plamas previamente congeladas. Las muestras incubadas se centrifugaron a 4°C y la muestra de plasma resultante de ~200 µl se recogió y se guardó a -20°C en placas de 96 pocillos de polipropileno. Con objeto de determinar los puntos finales para este estudio, se utilizaron estuches de inmunoensayo enzimático (EIA), disponibles a partir de Cayman, para medir la producción de TXB_2 y PGE_2, utilizando el principio de la unión competitiva de marcador a anticuerpo y determinación de punto final por colorimetría. Las muestras de plasma se diluyeron para que se aproximaran al intervalo de las cantidades patrón que serían suministradas en un estuche de diagnóstico o investigación, es decir 1/500 para TXB_2 y 1/750 para PGE_2.

Los datos expuestos en la Tabla 2 más abajo indican cómo se calcula el porcentaje de inhibición de la actividad de COX-1 y COX-2 en base a sus valores a tiempo cero. Los datos se expresan como valores medios para el grupo de tratamiento en pg/ml de TXB_2 y PEG_2 producidos por cada muestra. La dilución en plasma no se factorizó en dichos valores de los datos.

Los datos de la Tabla 2 indican que, en esta ilustración, a la dosis de 5 mg/kg hubo una inhibición significativa de COX-2 en ambos puntos de tiempo. Los datos de la Tabla 2 indican también que a la dosis de 5 mg/kg no hubo inhibición

significativa de la actividad de COX-1 en los puntos de tiempo considerados. Por consiguiente, los datos de la Tabla 2 demuestran claramente que la concentración de dosificación de 5 mg/kg este compuesto posee una buena selectividad para COX-2.

TABLA 2

INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE COX-1 - Valores medios para los grupos					
	TXB_2 pg/ml/pocillo			Porcentaje de inhibición	
Hora	0 horas	2 horas	8 horas	2 horas	8 horas
No tratado	46	45	140	2%	0%
5 mg/kg	41	38	104	7%	0%
INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE COX-2 - Valores medios para los grupos					
	PGE_2 pg/ml/pocillo			Porcentaje de inhibición	
Hora	0 horas	2 horas	8 horas	2 horas	8 horas
No tratado	420	486	501	0%	0%
5 mg/kg	711	165	350	77%	51%

Se observa inhibición de COX cuando el porcentaje de inhibición medido es mayor que el medido para los testigos no tratados. El porcentaje de inhibición en la Tabla anterior se calcula de manera directa de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\%\ \text{de inhibición (2 horas)} = \frac{(PGE_2\ a\ t = 0) - (PGE_2\ a\ t = 2)}{(PGE_2\ en\ t = 0)}$$

Análisis de los datos

Se utilizaron paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Cencepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con compuesto de ensayo y el grupo testigo se ensayaron utilizando ANOVA. Los valores de CI_{50} (DE30) se calcularon a partir de la ecuación para el logaritmo de

la línea de regresión lineal de concentración (dosis) frente al porcentaje de inhibición.

La mayoría de los compuestos preparados en los Ejemplos Operativos que se describen aquí más adelante se ensayaron por al menos uno de los métodos descritos anteriormente y mostraron valores de CI_{50} en el intervalo de 0,001 µM a 3 µM con respecto a la inhibición de COX-2 o bien en ensayos caninos o en ensayos humanos.

La selectividad para COX-2 se puede determinar por cociente en términos de valor de CI_{50} de inhibición de COX-1 entre la inhibición de COX-2. En general, puede decirse que un compuesto que presenta un cociente de inhibición de COX-2/COX-1 mayor que 5 tiene buena selectividad para COX-2.

Los compuestos de la Fórmula I de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, anal, bucal o tópica a mamíferos (incluídos los seres humanos, perros, gatos, caballos y ganados).

En general, estos compuestos se administran lo más deseablemente a seres humanos a dosis en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg por kg de peso corporal al día, aunque necesariamente ocurrirán variaciones dependiendo del peso, el sexo y la condición del sujeto que se trata, el estado de enfermedad que se trata y la vía particular de administración elegida. Sin embargo, un nivel de dosificación que está en el intervalo de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal al día, en una dosis individual o en dosis fraccionadas, es empleado lo más deseablemente en seres humanos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Lo más deseablemente, estos compuestos se administran a dichos mamíferos no humanos, por ejemplo perros, gatos, caballos o ganado en una cantidad, expresada en mg por kg de peso corporal de dicho miembro al día, en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20,0 mg/kg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg al día, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10,0 mg/kg al día, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a solas o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, por cualquiera de las vías previamente indicadas, y tal administración puede llevarse a cabo en dosis individuales o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención se pueden administrar en una amplia gama de diferentes formas de

dosificación, es decir pueden combinarse con diversos vehículos inertes y farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos para chupar, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente endulzadas y/o aromatizadas. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración en el intervalo de 5% a 70% en peso, preferiblemente 10% a 50% en peso.

Para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dipotásico y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de cereal, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinil-pirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son muy útiles los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco para fines de prensado de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden ser empleadas como materiales de carga en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilen-glicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes endulzantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, y, si se desea también, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilen-glicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Una composición preferida para perros comprende una forma de dosificación peroral líquida ingerible seleccionada del grupo formado por una solución, suspensión, emulsión, emulsión inversa, elixir, extracto, tintura y concentrado, opcionalmente para ser añadido al agua de bebida del perro que se esté tratando. Cuanquiera de estas formas de dosificación líquidas, cuando se formula de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, o bien puede administrarse directamente al perro que se está tratando o puede añadirse al agua de bebida del perro que se está tratando. La forma

líquida concentrada, por otro lado, se formula para ser añadida primero a a una cantidad determinada de agua, de la que se puede retirar una cantidad alícuota para administrarla directamente al perro o para añadirla al agua de bebida del perro.

Una composición preferida proporciona liberación retardada sostenida y/o controlada de dicho inhibidor de COX-2 selectivo y anti-inflamatorio. Tales composiciones preferidas incluyen todas las formas de dosificación de esta clase que producen una inhibición igual o mayor que el 80% de la actividad de la isozima COX-2 y que da como resultado una concentración en plasma de dicho inhibidor de al menos 3 veces la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; todavía más preferiblemente durante al menos 16 horas; más preferiblemente incluso durante al menos 20 horas; y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas. Preferiblemente, se incluyen dentro de las formas de dosificación descritas anteriormente las que producen una inhibición ≥ 80% de la actividad de la isozima COX-2 y que da como resultado una concentración en plasma de dicho inhibidor de al menos 5 veces la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas y los más preferiblemente durante al menos 24 horas. De modo más preferible, se incluyen las formas de dosificación descritas anteriormente que producen una inhibición ≥ 90% de la actividad de la isozima COX-2 y que da como resultado una concentración en plasma de dicho inhibidor de al menos 5 veces la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto de la presente invención o bien en aceite de sésamo o de cacahuete, o en propilen-glicol acuoso. Las soluciones acuosas se tamponarán adecuadamente (preferiblemente a pH >8) si es necesario y el diluyente líquido primero se hará isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intrarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es posible administrar los compuestos de la presente invención tópicamente cuando se tratan

condiciones inflamatorias de la piel y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas clásicas.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o vaginal del ingrediente activo. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente (por ejemplo, de 10°C a 32°C) pero líquido a la temperatura rectal y fundirá en el recto o en la vagina para liberar el ingrediente activo. Tales materiales son polietilen-glicoles, manteca de cacao, supositorios y ceras.

Para administración bucal, la composición puede tener forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para administración transdérmica, se pueden preparar parches transdérmicos que se preparan de acuerdo con la tecnología de liberación de fármacos, bien conocida, que se aplican a la piel de un mamífero, preferiblemente un ser humano o un perro, que va a ser tratado, después de lo cual el agente activo en virtud de sus características de solubilidad formuladas se desplaza a través de la epidermis y penetra en las capas dérmicas de la piel donde es recogido como parte de la circulación general, proporcionando finalmente la distribución sistémica del ingrediente activo a lo largo de un período deseado y prolongado de tiempo. También se incluyen implantes que se ponen debajo de la capa epidérmica de la piel, es decir entre la epidermis y la dermis de la piel del paciente que se está tratando. Dicho implante se formulará de acuerdo con los principios conocidos y materiales utilizados corrientemente en esta tecnología de dosificación, y pueden prepararse de tal modo que proporcionen una liberación controlada, sostenida y/o retardada del ingrediente activo en la circulación sistémica del paciente. Tales implantes subepidérmicos (subcuticulares) proporcionan la misma facilidad de instalación y eficiencia de descarga que los parches transdérmicos, pero sin la limitación de estar sujetos a degradación, daño o separación accidental como consecuencia de estar expuestos en la capa superior de la piel del paciente.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos contienen descripciones detalladas de los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula (I). Estas descripciones detalladas caen

dentro del alcance de la invención y sirven para ejemplificar los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan con fines ilustrativos exclusivamente y no pretenden restringir el alcance de la presente invención.

La invención se ilustra en los siguientes Ejemplos no limitantes en los que, salvo indicación en contrario: todas las operaciones fueron realizadas a temperatura ambiental, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación de disolventes se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida con un baño mantenido a una temperatura de hasta 60°C; las reacciones fueron vigiladas por cromatografía en capa fina (tlc) y los tiempos de reacción se dan solamente con fines ilustrativos; los puntos de fusión (p.f.) dados están sin corregir (el polimorfismo puede dar como resultado diferentes puntos de fusión); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se garantizaron por al menos una de las siguientes técnicas: tlc (placas previamente revestidas con gel de sílice 60 F-254 de Merck), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (NMR) o espectroscopía infrarroja (IR). Los datos IR se obtuvieron en un FTIR 8200 (espectrómetro de SHIMAZU). Los rendimientos se dan sólo con fines ilustrativos. La cromatografía en columna instantánea se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 (malla 230-400 ASTM). Los datos espectrales de masas a baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de la cromatografía de líquidos se recogieron en un cromatógrafo de líquidos Hewlett Packard 1100/detector selectivo de masas (LC/MSD). Los análisis se realizaron en una columna Luna C-18 con dimensiones de 3,0 x 150 mm. El caudal fue de 0,425 ml/minuto de un gradiente de 50% de ácido fórmico acuoso al 0,1% y 50% de acetonitrilo hasta 100% de acetonitrilo en 15 minutos. El tipo de ionización para el detector de masas del espectrofotómetro de masas fue electropulverización a presión atmosférica en el modo de iones positivos con un voltaje del fragmentador de 50 voltios. Los datos de NMR se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JNM-LA 270 de JEOL) utilizando cloroformo deuterado (99,8% D), metanol (99,8% D) o dimetil-sulfóxido (99,9% D) como disolvente salvo indicación específica en contrario, relativo a tetrametil-silano (TMS) como referencia interna en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales utilizadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br = ancho, etc.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

THF:	tetrahidrofurano
CH_2Cl_2:	diclorometano
$NaHCO_3$:	bicarbonato de sodio
HCl:	cloruro de hidrógeno
$MgSO_4$:	sulfato de magnesio
Na_2SO_4:	sulfato de sodio
DME:	dimetoxietano
n-BuLi:	n-butil-litio
DMF:	dimetilformamida

EJEMPLO 1

2-[5-(2,3-DIHIDRO-BENZOFURAN-6-IL)-3-TRIFLUOROMETIL-PIRAZOL-1-IL]-5-METANOSULFONIL-PIRIDINA

Se añadió hidrocloruro de 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)-piridina (66 mg, 0,30 mmol) a una solución de 4,4,4-trifluoro-1-[4-(benzodihidrofur-4-il)butano-1,3-diona de la Preparación 4 (0,91 mg, 0,35mmol) en etanol (3,5 ml). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y se dejó enfriar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se sometió a purificación por cromatografía en capa fina preparativa (TLC) (placa de 1.000 µm) con diclorometano como eluyente. El producto deseado se aisló después de lavar la banda que contenía el producto con acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar 40,7 mg de un sólido blanco.

EJEMPLO 2

5-METANOSULFONIL-2-(5-FENIL-PIRAZOL-1-IL)-PIRIDINA

Se añadió hidrocloruro de 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina (105,5 mg, 0,47 mmol) a una solución de 3-fenil-2-propinal (comercialmente disponible) (73,3 mg, 0,56 mmol) en trifluroetanol (3,5 ml). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se reacción se concentró a vacío y la mezcla bruta se sometió a purificación por cromatografía de capa fina preparativa (TLC) (placa de 1.000 µm) con diclorometano como eluyente. El producto deseado se aisló después de lavar la banda que contenía el producto con acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar 28 mg de un sólido blanco pálido.

EJEMPLO 3

2-[5-(2,4-DICLORO-FENIL)-3-TRIFLUOROMETOL-PIRAZOL-1-IL]-5-METANOSULFONIL-PIRIDINA

A una mezcla de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (106 mg, 4,05 mmol) y 4,4,4-trifluoro-1-(2,4-diclorofenil)-1,3-butanodiona (105 mg, 3,68 mmol) en trifluoroetanol seco (6 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 0,25 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con agua (25 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH de aproximadamente 7 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el sólido bruto. El sólido se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/4) para dar el producto deseado como un sólido blanco (134 mg, rendimiento 83%).

La cromatografía de líquidos dio un producto que eluía a 12,022 minutos con picos principales en el espectro de masas a 438,2, 436,2 y 400,2 UMA.

EJEMPLO 4

4,4,4-TRIFLUORO-1-CICLOHEXIL-1,3-BUTANODIONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de ciclohexilmetilcetona (2,75 g, 21,8 mmol) en DME (200 ml) se añadió trifluoroacetato de etilo (7,79 ml, 65,4 mmol) y métoxido de sodio (7,71 g, 131 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. Éste se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 2)

Se mezclaron hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (425,2 mg, 1,9 mmol) y TFA (0,44 ml, 5,7 mmol) en trifluoroetanol (15 ml) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 15 minutos. Se añadió 4,4,4-trifluoro-1-ciclohexil-1,3-butanodiona (422 mg, 1,9 mmol) en trifluoroetanol (5 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Luego

el disolvente se separó a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea utilizando hexano:dietilamina:metanol 7:2:0,5 para dar el compuesto del título (305 mg, 43%).

EJEMPLO 5

4,4-DIFLUORO-1-CICLOHEXIL-1,3-BUTANODIONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de ciclohexilmetilcetona (2,52 g, 20 mmol) en DME (50 ml) a -20°C se añadieron difluoroacetato de etilo (7,44 g, 60 mmol) y metóxido de sodio (6,48 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,8 g, 93%). Éste se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 2)

Se mezclaron hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (448 mg, 2 mmol) y TFA (1,38 ml, 18 mmol) en trifluoroetanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 4,4-difluoro-1-ciclohexil-1,3-butanodiona (408 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 60 horas. Luego el disolvente se separó a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto se purificó por recristalización en isooctano:cloruro de metileno 3:1 para dar el compuesto del título (346 mg, 49%).

EJEMPLO 6

1-(3-CLORO-4-METOXI-FENIL)-ETANONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-etanona (1,7 g, 10 mmol) en DMF se añadieron K_2CO_3 (1,52 g, 11 mmol), solución de NaOH 2 N (5 ml) y MeI (0,68 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió otra porción de 1,24 ml de MeI y la mezcla de reacción se agitó durante

30 minutos más. Se añadió agua (50 ml), y el producto se extrajo con 200 ml de EtOAc y 100 ml de benceno. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó con $MgSO_4$, y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

4,4,4-Trifluoro-1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1,3-butanodiona (Etapa 2)

A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etanona (2,2 g, 12 mmol) en DME se añadieron trifluoroacetato de etilo (4,28 ml, 36 mmol) y metóxido de sodio (4,25 g, 72 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. Éste se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 3)

Se mezclaron 4,4,4-trifluoro-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (1,2 g, 4,29 mmol) e hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (1,00 g, 4,46 mmol) en etanol (60 ml), y la mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea utilizando en primer lugar una mezcla 7:3:1 de hexano/dietilamina/metanol y luego hexano al 20% en cloruro de metileno para dar el compuesto del título (570 mg, 31%).

EJEMPLO 7

1-3-METIL-4-METOXIFENIL)-ETANONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de 1-(3-metil-4-hidroxifenil)-etanona (15,02 g, 100 mmol) en MeOH se añadieron K_2CO_3 (41,5 g, 300 mmol) y MeI (28,4 g, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron

otros 56,7 g de MeI, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con 600 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml) y se secó con Na_2SO_4, y el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (10,2 g, 62%).

4,4,4-Trifluoro-1-(3-metil-4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (Etapa 2)

A una solución agitada de 1-(3-metil-4-metoxifenil)etanona (3,29 g, 20 mmol) en DME se añadieron trifluoroacetato de etilo (5,68 g, 40 mmol) y metóxido de sodio (4,32 g, 80 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el producto bruto que se recristalizó en isooctano para dar el compuesto del título (3,2 g, 62%).

2-[5-(3-Metil-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 3)

Se mezclaron 4,4,4-trifluoro-1-(3-metil-4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (0,78 g, 3 mmol) e hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)-piridina (0,671 g, 3 mmol) en etanol (60 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 72 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía instantánea utilizando hexano al 40% en cloruro de metileno y luego por recristalización en isooctano/cloruro de metileno 3:1 para dar el compuesto del título (535 mg, 43%).

EJEMPLO 8

4,4,4-TRIFLUORO-1-(1-CICLOHEXENIL)-1,3-BUTANODIONA (ETAPA 1)

A una solución agitada de 1-ciclohexenilmetilcetona (1 ml, 7,8 mmol) en DME (60 ml) se añadieron trifluoroacetato de etilo (2,8 ml, 23,4 mmol) y metóxido de sodio (2,2 g, 39 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (50 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6 por adición de una solución de HCl 2 N. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. Esto se utilizó para la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

2-[5-(1-Ciclohexenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina (Etapa 2)

Se mezclaron hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)-piridina (128 mg, 0,54mmol) y 4,4,4,-trifluoro-1-(1-ciclohexenil)-1,3-butanodiona (100 mg, 0,45 mmol) en etanol (8 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 35 horas. Luego el disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea utilizando cloruro de metileno para dar el compuesto del título (30,6 mg, 18%).

EJEMPLO 9

5-METILSULFONIL-2-[5-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRIDINA

A una mezcla de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)-piridina (456 mg, 2,04mmol) y 4,4,-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (441 mg, 2,04 mmol) en trifluoroetanol seco (30 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (~0,5 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH ~7 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el sólido bruto. El sólido bruto se recristalizó en etanol para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco cristalino (337 mg, rendimiento 45%).

Los siguientes Ejemplos se prepararon por un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto cuando se indica. LC se refiere a tiempo de elución (minutos) en cromatografía de líquidos y MS se refiere a los picos del espectro de masas (UMA). El aparato particular y los parámetros de adquisicón de datos son los que se han definido anteriormente.

TABLA 1

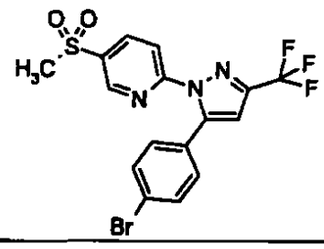
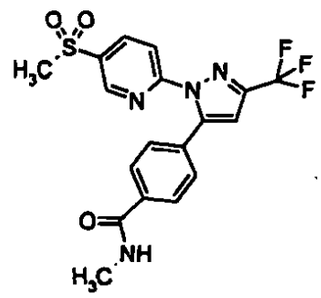
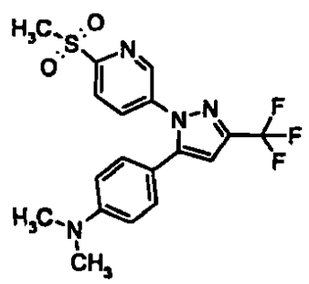
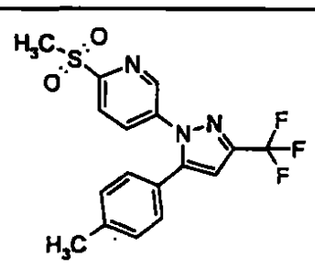
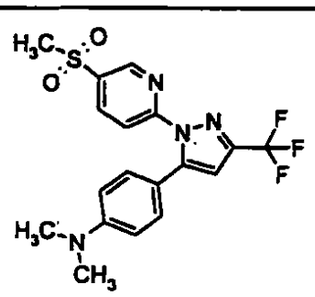
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
10		10.846	446,2 448,2
11		4.407	425.3
12		9.871	411.3
13		9.617	382.3
14		9.565	411.3

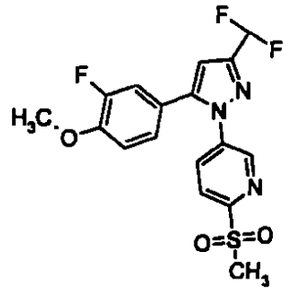
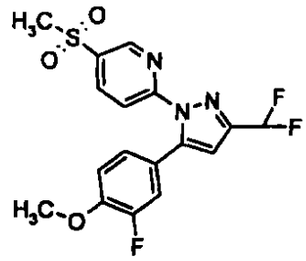
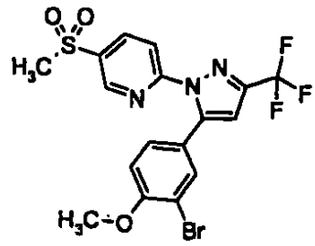
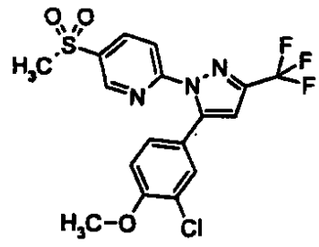
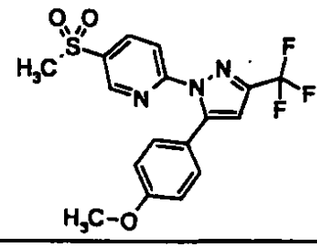
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
15		6.888	398.3
16		7.03	398.3
17		10.344	476,2 478,2
18		9.979	432.3
19		8.779	398.3

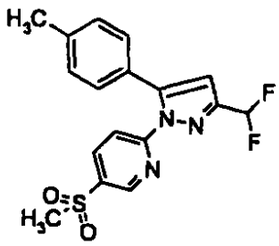
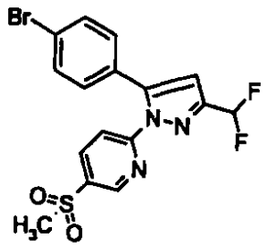
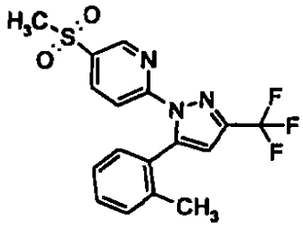
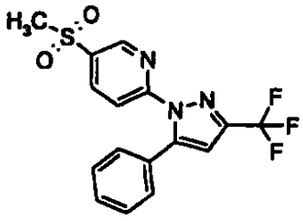
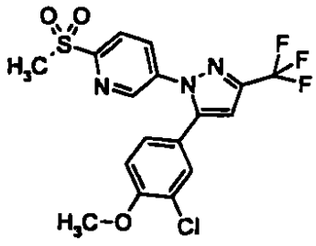
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
20		8.161	364.3
21		9.226	428,2 430,2
22		10.021	382.3
23		8.65	368.2
24		9.458	432.3

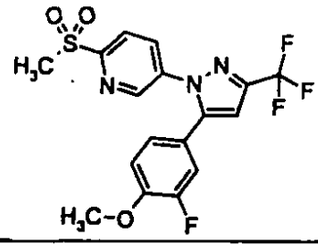
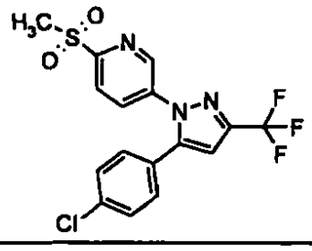
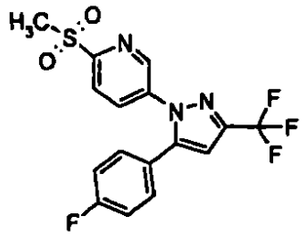
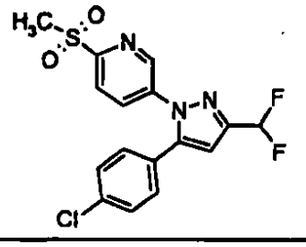
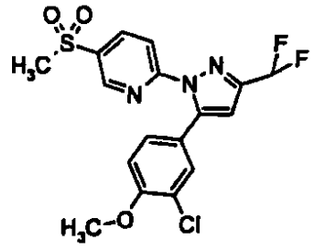
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
25		8.581	416.3
26		9.605	402,2 404,2
27		8.413	386.2
28		8.081	384,2 386,2
29		8.061	414,2 416,2

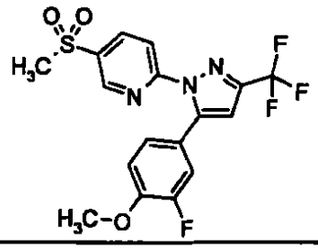
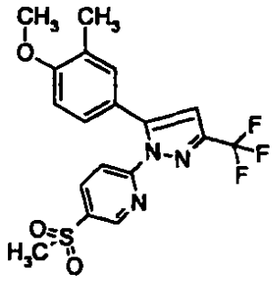
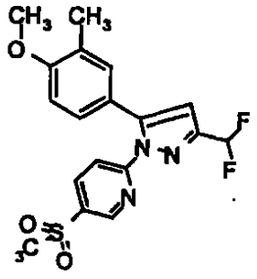
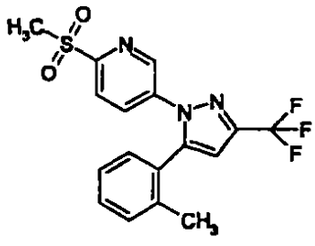
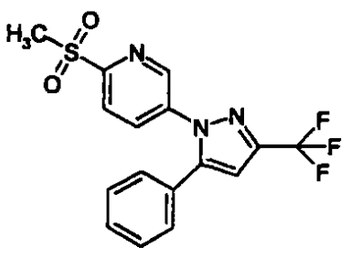
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
30		8.881	416.3
31		10.271	412.3
32		8.435	394.3
33		9.233	382.3
34		8.247	368.2

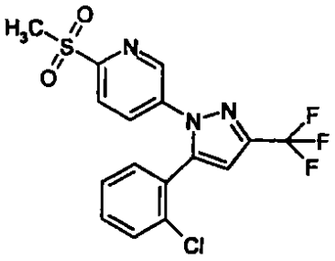
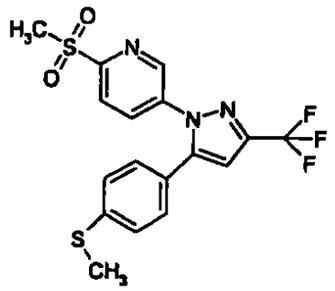
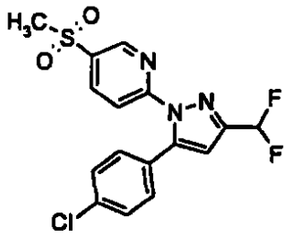
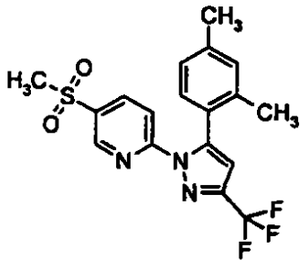
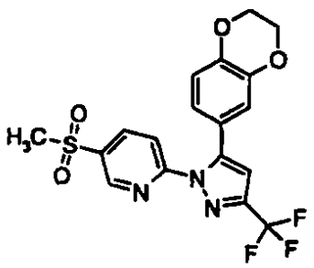
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
35		9.103	402,2 404,2
36		9.689	414.3
37		8.685	384.2
38		11.405	396.3
39		8.3489	426.3

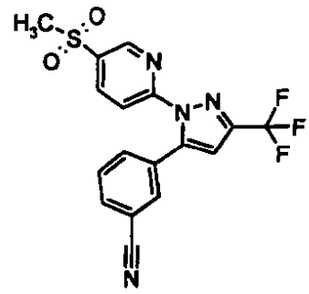
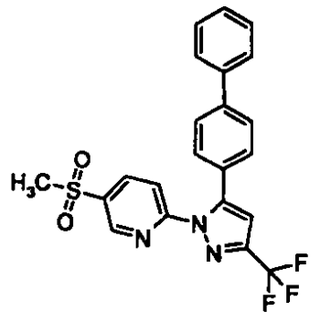
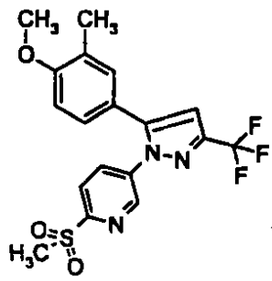
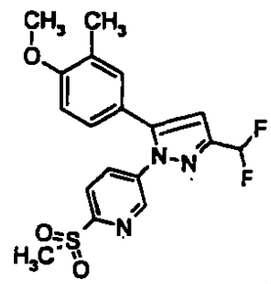
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
40		8.063	426.3
41			
42		10.234	412.3
43		8.398	394.3

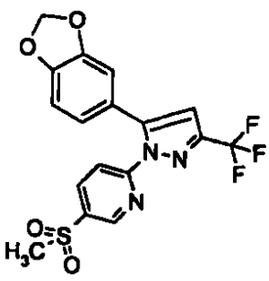
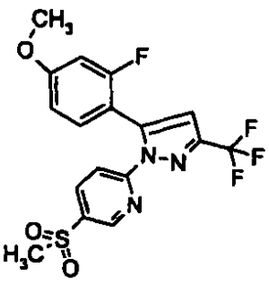
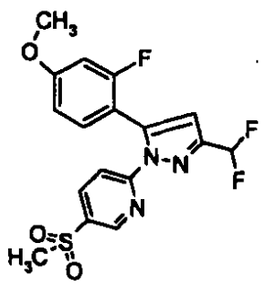
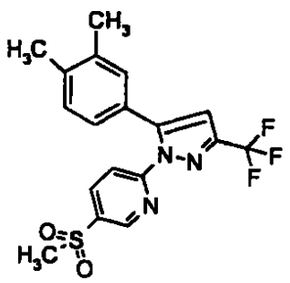
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
44		8.364	412.3
45		9.556	416.3
46		7.688	398.3
47		10.993	396.3

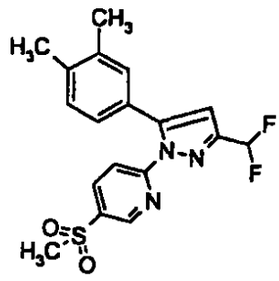
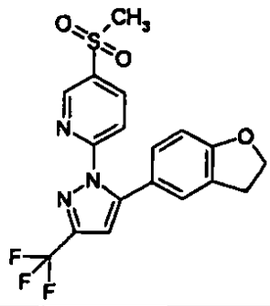
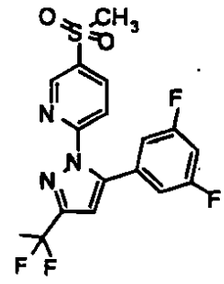
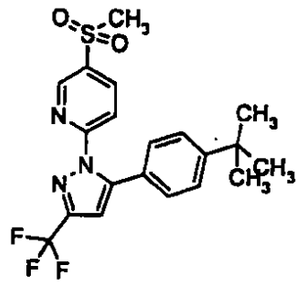
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
48		9.11	378.3
49		8.74	410.3
50			
51		12.989	424.3

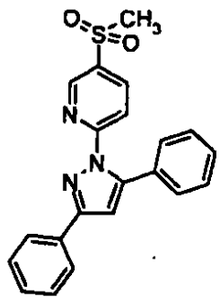
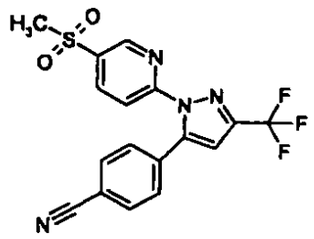
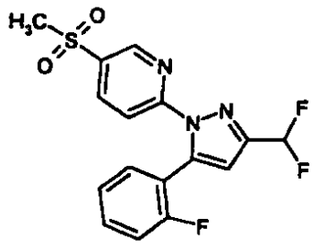
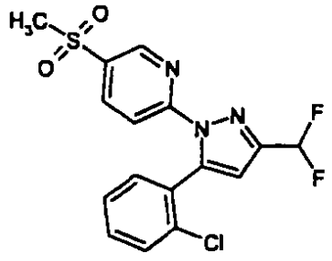
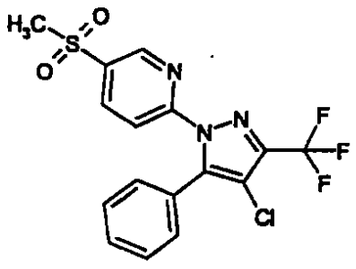
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
52		10.178	376.3
53		8.164	393.3
54			
55			
56			

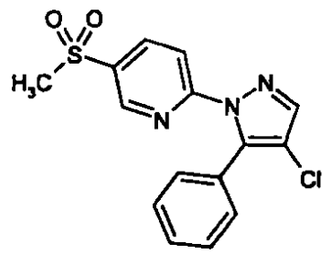
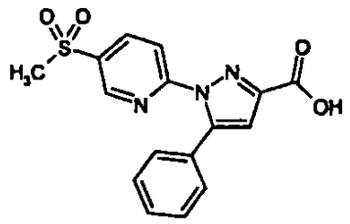
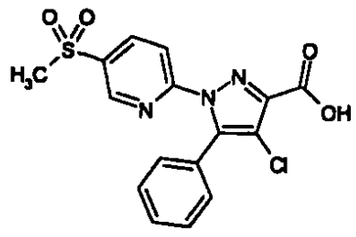
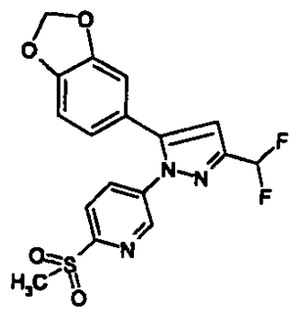
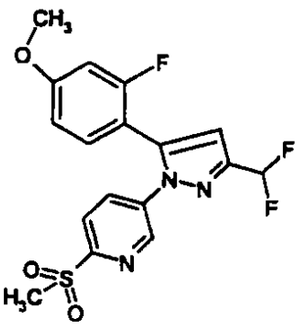
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
57		7.082	334.2
58		2.934	344.2
59		3.96	378.2
60		6.413	394.3
61		7.262	398.3

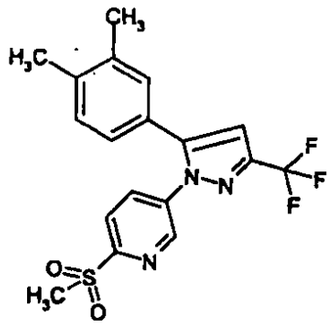
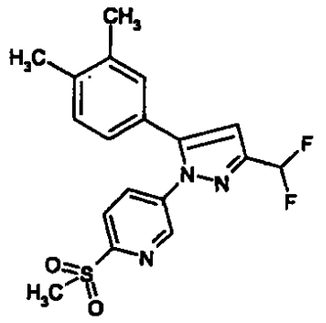
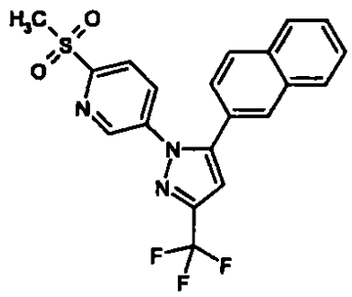
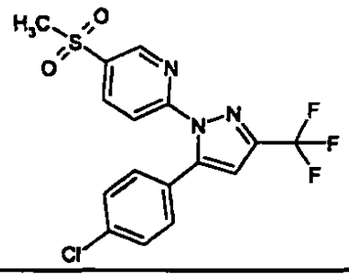
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
62		10.745	396.3
63		8.998	378.3
64		10.625	418.3
65		10.399	402,2 404,2

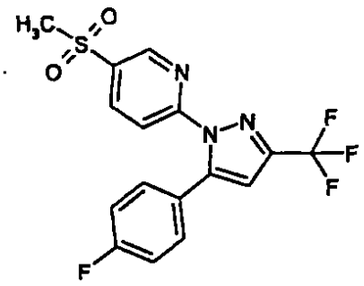
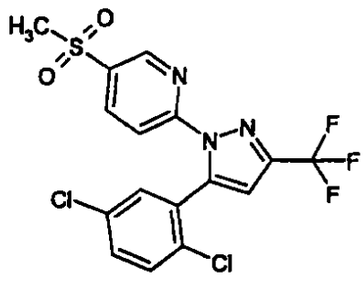
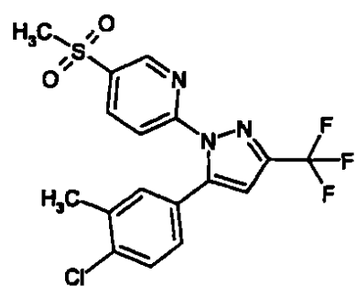
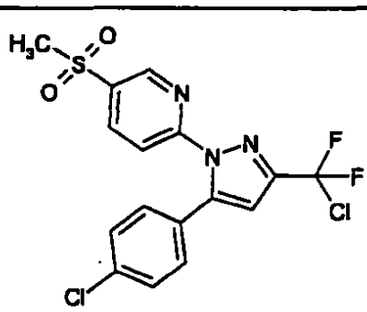
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
66		9.049	386.2
67		11.88	436,6 400,3
68		11.703	416.3
69		11.167	418,2 420,2

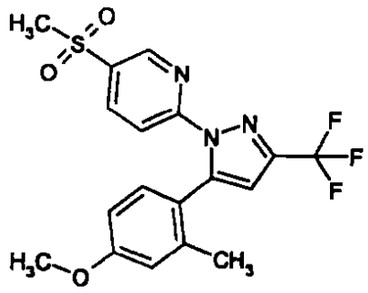
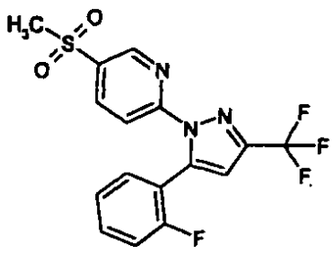
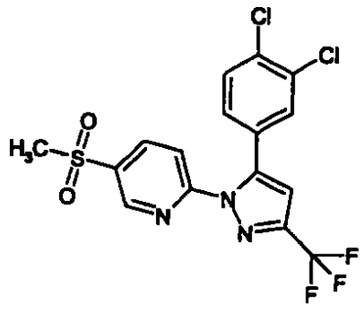
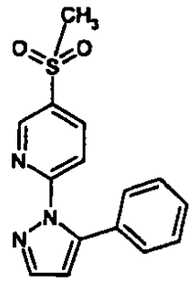
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
70		9.852	412.3
71		9.131	386,2 366,2
72		11.945	436,2 438,2
73		4.744	300.2

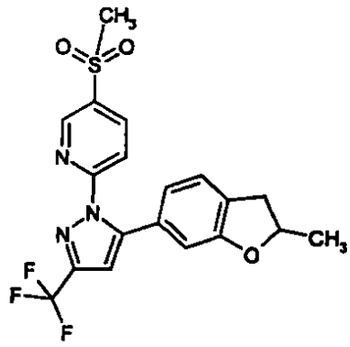
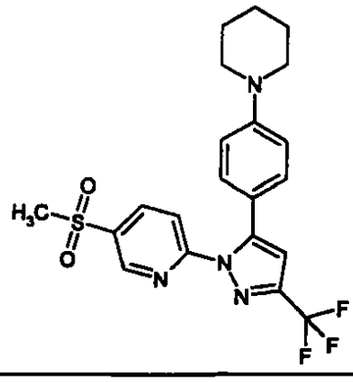
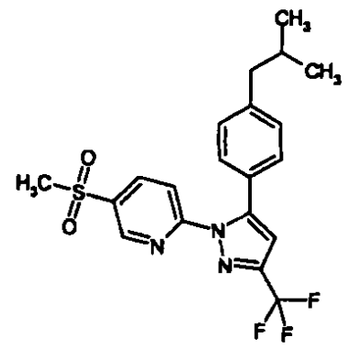
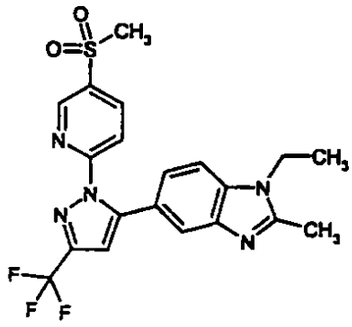
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
74		9.857	424.3
75		10.339	451.4
76		13.616	424.3
77		1.139	450.3

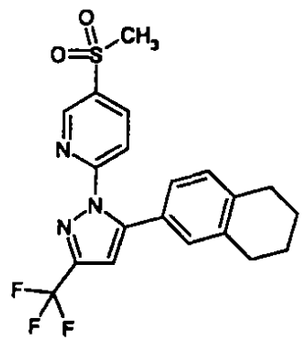
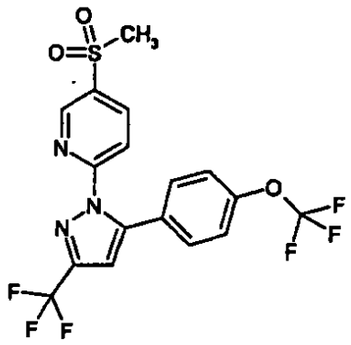
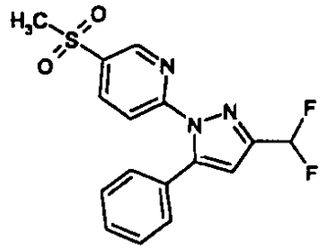
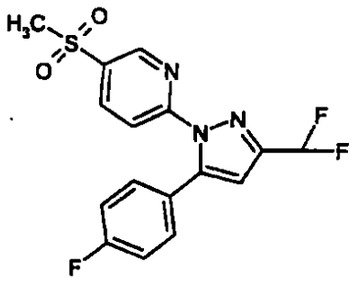
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
78		12.79	422.3
79		11.297	452.3
80		6.837	350.2
81		7.26	368.2

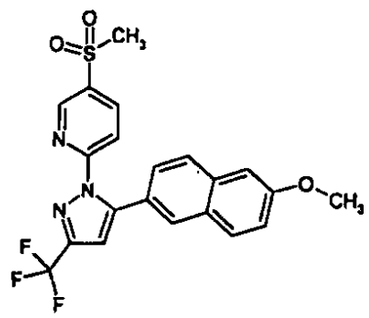
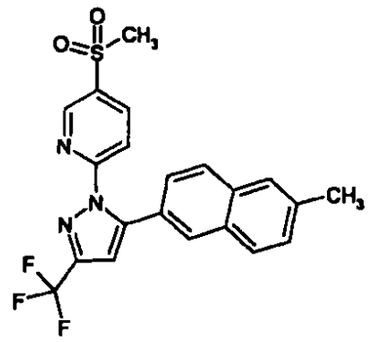
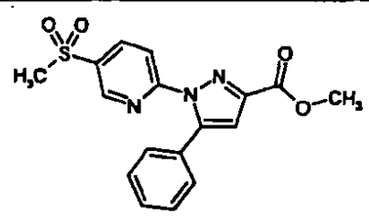
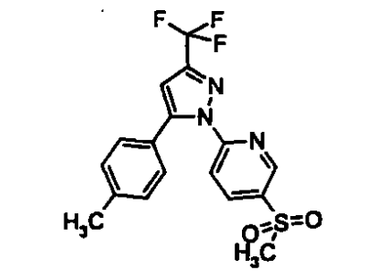
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
82		11.19	448.3
83		12.607	432.3
84		5.198	358.3
85		10.042	382.3

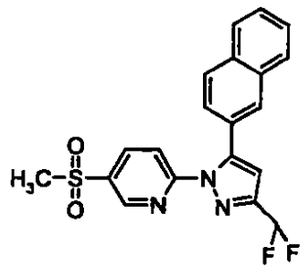
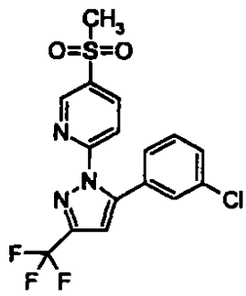
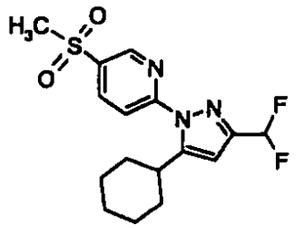
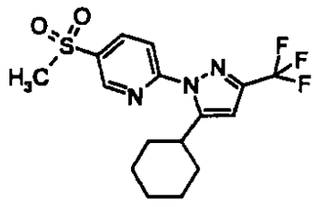
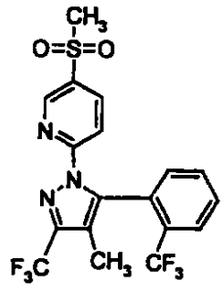
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
86		9.356	400.3
87		10.37	402,2 404,2
88		11.184	356.3
89		13.025	374.3
90		11.951	450.3

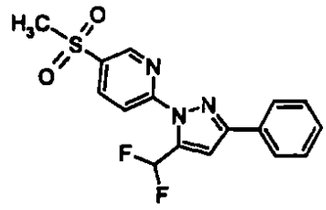
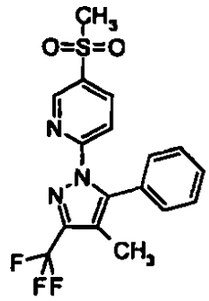
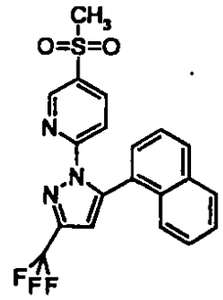
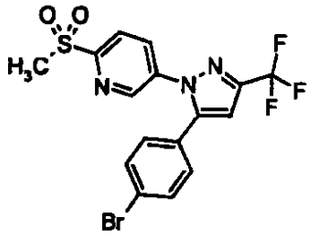
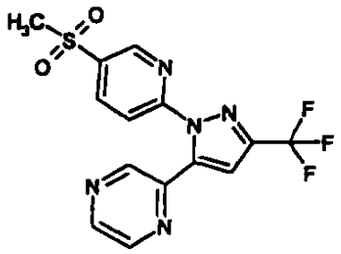
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
91		9.615	350.2
92		10.1	382.3
93		11.052	418.3
94		9.961	446,2 448,2
95		5.651	370.2

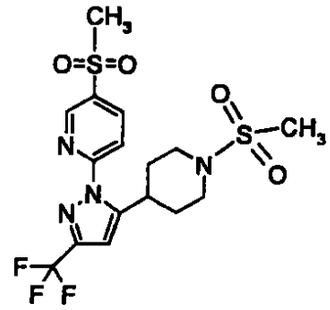
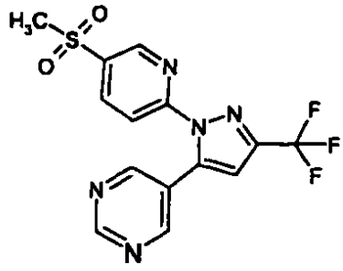
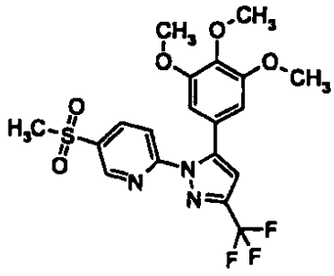
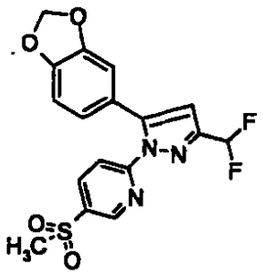
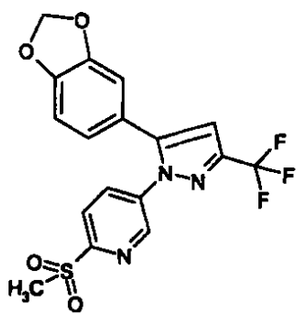
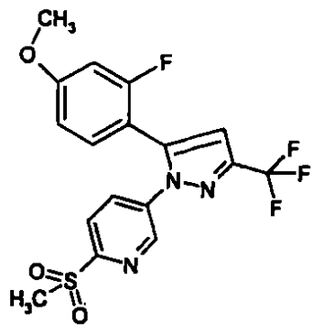
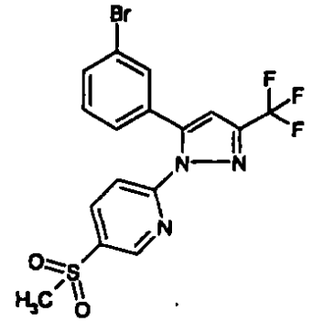
TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
96		6.517	453.3
97			
98			
99			

TABLA 1			
Ejemplo	Estructura	LC	HRMS
100			
101			
102			

5

TABLA 2

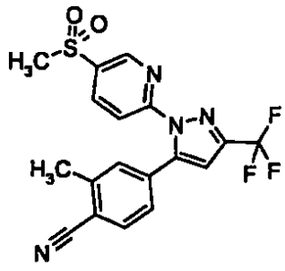
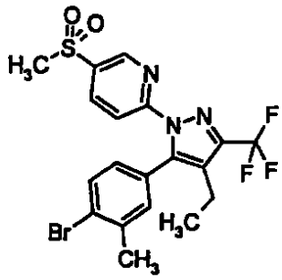
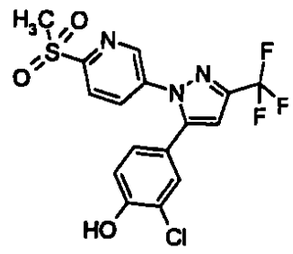
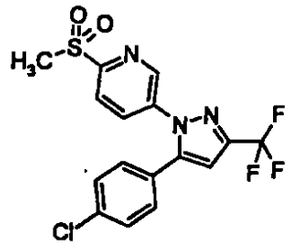
Ej.	Estructura	P.F.	MS(M+)	C, H, N	NMR
103		191°C	(EI) 406	C 53,16%; H 3,42%; N 13,55%	^{1}H-NMR (270MHz, CDl_3) δ 8,69 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,39 (1 H, dd, J = 2,5 y 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1 H, s), 7,18 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,79 (1 H, s), 3,11 (3 H, s), 2,59 (3 H, s).
104		149°C		C 46,73; H, 3,752; N, 8,56-	($CDCl_3$):8,66 (dd, J = 0,7, 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 0,7, 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

TABLA 2					
Ej.	Estructura	P.F.	MS(M+)	C, H, N	NMR
105					(DMSO-d_6) δ: 8,79 □dd, J = 1,1, 2,0 Hz, 1H□, 8,18-812 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H)
106		138°C	(EI) 401	C 47,76%; H 2,97%; N 10,39%	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (1 H, dd, J = 0,7 y 2,6 Hz), 8,12 (1 H, dd, J = 0,6 y 8,4 Hz), 7,94 (1 H, dd, J = 2,6 y 8,4 Hz), 7,46-7,40 (2 H, m), 7,24-7,18 (2 H, m), 6,83 (1 H, s), 3,25 (3 H, s).

EJEMPLO 107

5-METANOSULFONIL-2-[5-NAFTALEN-2-IL-3-TRIFLUOROMETIL-PIRAZOL-1-IL]-PIRIDINA

Se añadió hidrocloruro de 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)-piridina (63 mg, 0,34 mmol) a una solución de 1-(2-naftoil)-3,3,3-trifluoroacetona (98 mg, 0,37 mmol) en trifluoroetanol (3,5 ml) con dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo (temperatura del baño 85-90°C) durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta resultante se sometió

a purificación por cromatografía en capa fina preparativa (TLC) (placa de 1.000 µm) con diclorometano como eluyente. Se aisló el producto deseado después de lavar con acetato de etilo la banda que contenía el producto y se concentró a vacío para proporcionar 28 mg de un sólido blanco pálido.

La cromatografía de líquidos dio un producto que eluía a un tiempo de 11,277 minutos con picos principales de fragmentos en el espectro de masas a 418,3 UMA.

EJEMPLO 108

2-METILSULFONIL-5-[5-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRIMIDINA

Se puede preparar 5-fluoro-4-tiouracilo a partir de 5-fluorouracilo como se ha descrito en la bibilografía (*J. Med. Chem.*, vol. 6, págs. 697-701 (1963)). Seguidamente se puede preparar 5-fluoro-2(1H)-pirimidinona como se ha descrito en la bibliografía (*Acta Chem. Scand.*, vol. 23, págs. 249-299 (1969)). Luego la 5-fluoro-2-(1H)-pirimidinona se puede convertir en 2-metanosulfonil-5-fluoropirimidina por tratamiento con oxicloruro de fósforo, seguido por reacción con metanotiolato de sodio y oxidación con ácido m-cloroperbenzoico como se ha descrito en la bibliografía (*Acta Chem. Scand.*, vol. B39, págs. 696-696 (1985)). La conversión en hidrazina se efectúa luego por tratamiento de 2-metilsulfonil-5-fluoropirimidina con hidrato de hidrazina en etanol (*Coll. Czech. Chem. Commun.*, Vol. 37, págs. 1721-17330 (1972)). La subsiguiente reacción de 2-metilsulfonil-5-hidrazinopirimidina con 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona producirá luego el compuesto del título.

EJEMPLO 109

5-METILSULFONIL-2-[5-(4-METOXI)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRAZINA

Se puede preparar 2-amino-5-bromopirazina a partir de aminopirazina como se ha descrito en la bibliografía (*Tetrahedron*, vol. 44, págs. 2977-2984 (1988)). La reacción de 2-amino-5-bromopirazina con metanotiolato de sodio produce 2-amino-5-metiltiopirazina (*J. Het. Chem.*, vol. 28, págs. 1131-1137 (1991)). La oxidación de 2-amino-5-metiltiopirazina con ácido m-cloroperbenzoico produce 2-amino-5-metanosulfonilpirazina. Se puede preparar 2-hidrazino-metanosulfonil-pirazina por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990). La

subsiguiente reacción de 2-hidrazino-5-metanosulfonilpirazina con 4,4,4-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-1,3-butanodiona (preparada a partir de 4-metoxiacetofenona y trifluoroacetato de etilo siguiendo el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 110

1-METILSULFONIL-3-[5-(4-FLUORO)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 1-metilsulfonil-3-nitropirrol a partir de pirrol como se ha descrito en la bibliografía (*Can. J. Chem.*, vol. 63, págs. 896-902 (1985)). Luego se puede preparar 1-metilsulfonil-3-aminopirrol a partir de 1-metanosulfonil-3-nitropirrol y se convierte en 1-metilsulfonil-3-hidrazinopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990)). La subsiguiente reacción de 1-metilsulfonil-3-hidrazinopirrol con 4,4,4-trifluoro-1-(4-fluoro)-fenil-1,3-butanodiona (preparada a partir de 4'-fluoroacetofenona y trifluoroacetato de etilo según el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 111

1-METIL-2-METILSULFONIL-4-[5-(4-CLORO)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 1-metil-2-metilsulfonil-4-nitropirrol a partir de pirrol por modificación de un procedimiento conocido (*J. Chem. Res. Miniprint.*, vol. 3, págs. 0725-0754 (1983)). Luego se puede preparar 1-metil-2-metilsulfonil-4-aminopirrol a partir de 1-metil-2-metilsulfonil-4-nitropirrol y hacerlo reaccionar posteriormente para dar 1-metil-2-metilsulfonil-4-hidrazinopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990)). La subsiguiente reacción de 1-metil-2-metilsulfonil-4-hidrazinopirrol con 4,4,4-trifluoro-1-(4-cloro)-fenil-1,3-butanodiona (preparado a partir de 4'-cloroacetofenona y trifluoroacetato de etilo según el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 112

1-METIL-3-METILSULFONIL-5-[5-(4-METIL)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 1-metil-3-metilsulfonil-5-nitropirrol a partir de pirrol por

modificación de un procedimiento conocido (*J. Chem. Res. Miniprint.*, vol. 3, págs. 0725-0754 (1983)). Luego se puede preparar 1-metil-3-metilsulfonil-5-aminopirrol a partir de 1-metil-3-metilsulfonil-5-nitropirrol y hacerlo reaccionar posteriormente para dar 1-metil-3-metilsulfonil-5-hidrazinopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*, vol. 27, págs. 2151-2163 (1990)). La subsiguiente reacción con 4,4,4-trifluoro-1-(4-metil)-fenil-1,3-butanodiona (preparada a partir de 4'-metilacetofenona y trifluroacetato de etilo según el Esquema 1) puede producir finalmente el compuesto del título.

EJEMPLO 113

2-METILSULFONIL-5-[5-(3-METIL)-FENIL-3-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL]-PIRROL

Se puede preparar 2-metiltiopirrol a partir de pirrol como se ha descrito en la bibliografía (*J. Org. Chem.*, vol. 47, págs. 1682-1688 (1982)). Luego se puede preparar 5-cloro-2-metiltiopirrol a partir de 2-metiltiopirrol por procedimientos conocidos (*J. Het. Chem.*,vol. 22, págs. 281-285 (1985)). Luego se puede preparar 5-hidrazino 2-metiltiopirrol como en el Esquema 2. La subsiguiente reacción de 5-hidrazino-2-metiltiopirrol con 4,4,4-trifluoro-1-(3-metil)-fenil-1,3-butanodiona (preparada a partir de 3'-metilacetofenona y trifluoroacetato de etilo según el Esquema 1) seguida por oxidación puede producir el compuesto del título.

EJEMPLO 114

Formulación en comprimidos del producto del Ejemplo 6.

Formulación en comprimidos

Ingredientes	*Peso por comprimido*
Ejemplo 6	25,00 mg
Lactosa, U.S.P.	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

EJEMPLO 115

Formulación en cápsulas del Ejemplo 15.

Formulación en cápsulas

Ingredientes	*Peso por cápsula*
Ejemplo 15	50 mg
Lactosa, U.S.P.	124 mg
Almidón de maíz, U.S.P.	30 mg
Talco, U.S.P.	5 mg
	Peso total: 210 mg

EJEMPLO 116

Formulación parenteral del Ejemplo 30

Formulación parenteral

Ingredientes por ampolla de 1 cm^3	*Peso por ampolla*
Ejemplo 30	10,2 mg
Metil-parabeno, U.S.P.	1,8 mg
Propil-parabeno, U.S.P.	0,2 mg
Hidróxido de sodio, U.S.P. c.s.f.	8,0 mg
Agua para inyección, U.S.P. c.s.p.	1,0 cm^3

PREPARACIONES

PREPARACIÓN 1

Etapa 1: **3-NITRO-6-(METILTIO)-PIRIDINA**

Se suspendió 2-mercapto-5-nitro-piridina (20,0 g, 128 mmol) en agua/etanol (43 ml/13 ml). A la suspensión anterior se añadió gota a gota monohidrato de carbonato de sodio (17,49 g, 141 mmol, disueltos en 86 ml de agua). Se añadió yoduro de metilo (20,0 g, 141 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtró y se lavó con agua y etanol para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

Etapa 2A: **3-NITRO-6-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Se disolvió 3-nitro-6-(metiltio)-piridina (22,0 g, 129,3 mmol) en acetona (140 ml). Después se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2 N, 230 ml) a la solución anterior para formar una suspensión. A la mezcla anterior se añadió gota a gota permanganato de potasio ($KMnO_4$) (26,5 g, 168,1 mmol, disuelto en 500 ml de H_2O). La mezcla que resultó se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se agitó con una mezcla caliente de etanol/metanol (10/1). La sal insoluble se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (17,8 g, 70%).

Etapa 2B: **3-NITRO-6-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Alternativamente, se preparó 3-nitro-6-(metilsulfonil)-piridina disolviendo 3-nitro-6-(metiltio)-piridina (1 equivalente) y metano-sulfinato de sodio en DMSO y calentando a 100°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con un gran exceso de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a vacío para dar la 3-nitro-6-(metilsulfonil)-piridina deseada.

Etapa 3: **3-AMINO-6-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Se suspendió 3-nitro-6-(metilsulfonil)-piridina (10 g, 49,5 mmol) en agua (200 ml). Se añadieron hierro en polvo (5,0 g, 89,3 mmol) y ácido acético (0,5 ml) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se vigiló por cromatografía de capa fina (acetato de etilo/hexano, 1/1). Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a la mezcla una solución saturada de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) (100 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las extracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 3-amino-6-(metilsulfonil)-piridina (6 g, 70,5%).

Etapa 4: **HIDROCLORURO DE 5-HIDRAZINO-2-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

A una solución de 3-amino-6-(metilsulfonil)-piridina (3,72 g, 21,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml), se añadió gota a gota nitrito de sodio (1,78 g, 25,7 mmol) en agua (20 ml) a una temperatura en el intervalo de -10 a -15°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura en el intervalo -10 a -5°C (nota: la reacción se vigiló por cromatografía en capa fina para garantizar que todo el material de partida se había consumido). Se añadió gota a gota, a -5°C, dihidrato de cloruro de estaño(II) (20 g, 88,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml). La mezcla se agitó 1 hora a -5°C y después se dejó durante una noche. La mezcla se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso (pH = 9) enfriando con hielo y se añadió tetrahidrofurano (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con tetrahidrofurano (200 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 78,8%).

Se disolvió 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)-piridina en HCl-metanol (10%, 30 ml) y la materia volátil se separaró a presión reducida. El residuo se lavó con éter y se empleó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

PREPARACIÓN 2

HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-5-(METILSULFONIL)-PIRIDINA

Etapa 1: **5-METILTIO-2-BROMOPIRIDINA**

A una solución de 2,5-dibromopiridina (23,4 g, 0,099 mol) en éter (500 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (n-BuLi) (1,52 M en n-hexano, 68 ml, 0,10 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió lentamente disulfuro de dimetilo (9,8 ml, 0,11 mol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a esa temperatura y luego durante 1 hora a 0°C. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico 1 N acuoso (200 ml) y se extrajo con éter (100 ml x 2), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (18,9 g, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,24 (dd, J = 0,8, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 2: **5-METILSULFONIL-2-BROMOPIRIDINA**

A una solución de 5-metiltio-2-bromopiridina de la Etapa 1 (18,9 g, 0,093 mol) en cloruro de metileno (600 ml) se añadió en porciones ácido metacloroperbenzoico (48 g, 0,19 mol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de sodio saturado acuoso (Na_2SO_3) (200 ml) y se agitó durante 15 minutos y la fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso ($NaHCO_3$) (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (20,9 g, 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H).

Etapa 3: **HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-2-(METILSULFONIL)-PIRIDINA**

Una mezcla de 5-metilsulfonil-2-bromopiridina de la Etapa 2 (20,9 g, 0,088 mol) e hidrazina anhidra (5,6 ml, 0,18 mol) en etanol (200 ml) se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró. El sólido residual se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml) y se recogió por filtración para dar un sólido amarillo pálido (9,6 g). El sólido se trató con HCl metanólico al 10% (80 ml) y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (9,8 g, 50%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H). (no se detectó el protón de hidrazina).

PREPARACIÓN ALTERNATIVA 2

HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-5-(METANOSULFONIL)-PIRIDINA

Etapa 1: **2,5-BIS-METILSULFANIL-PIRIDINA**

Una solución de 2,5-dicloropiridina y metano-tiolato de sodio en DMSO se calentó a 100-120°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y luego se extrajo con éter. La capa orgánica se concentró a vacío para dar el compuesto del título (52%).

Etapa 2: **2,5-BIS-METANOSULFONIL-PIRIDINA**

La 2,5-bis-metilsulfanil-piridina en cloruro de metileno seco a 0°C se trató

con mCPBA (~4 equivalentes) y se dejó reaccionar durante una noche, mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato saturado y se extrajo con acetato de etilo o éter. La capa orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: **HIDROCLORURO DE 2-HIDRAZINO-5-(METANOSULFONIL)-PIRIDINA**

La 2,5-bis-metanosulfonil-piridina e hidrazina anhidra se agitaron en etanol durante dos horas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentró la mezcla. El sólido residual se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua y se recogió por filtración para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se trató con HCl metanólico al 10% y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título.

PREPARACIÓN 3

HIDROCLORURO DE 2-METILSULFONIL-5-HIDRAZINO-PIRIMIDINA

2-Metilsulfonil-5-hidrazinopirimidina (2,0 g, 0,011 ml, J. Vavrina y col., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 37, 1721 (1972)) se trató con HCl metanólico al 10% y la materia volátil se separaró por evaporación. El precipitado se recogió por filtración para dar 1,8 g (78%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ: 9,43 (ancho, 1H), 8,50 (s, 2H), 3,48 (ancho, 2H), 3,22 (s, 3H).

PREPARACIÓN DE DICETONAS

PREPARACIÓN 4

4,44-TRIFLUORO-1-[4-(BENZODIHIDROFUR-4-IL)-BUTANO-1,3-DIONA

Una mezcla en solución de 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-etan-1-ona (212 mg, 1,31 mmol) y trifluoroacetato de etilo (428 mg, 3,0 mmol) en dimetoxietano seco (4 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (0,69 ml, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para dar la dicetona deseada.

PREPARACIÓN 5

4,4,4-TRIFLUORO-1-(2,4-DICLOROFENIL)-1,3-BUTANODIONA

A una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-etanona (19,3 g, 0,102 mol) y éster etílico de ácido 1,1,1-trifluoroacético (21,8 g, 0,1531 mol) en dimetil-éter de etilen-glicol anhidro (200 ml) se añadió metóxido de sodio (44,12 g, metóxido de sodio al 25% en peso en metanol, 0,204 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un matraz que contenía 200 ml de acetato de etilo (EtOAc) y hielo, se ajustó el pH a 4-5 utilizando ácido clorhídrico 3 N y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el sólido bruto. El sólido bruto se recristalizó en isooctano para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (15,2 g, rendimiento 52%).

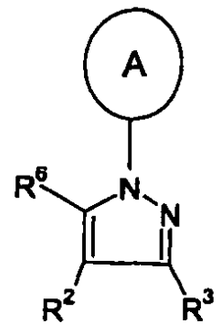
PREPARACIÓN 6

4,4-DIFLUORO-1-(4-FLUOROFENIL)-1,3-BUTANODIONA

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-etanona (5 g, 0,036 mol) y éster etílico de ácido 1,1-difluoroacético (4,94 g, 0,040 mol) en dimetil-éter de etilen-glicol anhidro (100 ml) se añadió metóxido de sodio (15,6 g, metóxido de sodio al 25% en peso en metanol, 0,072 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un matraz que contenía 200 ml de EtOAc yhielo, se ajustó el pH a 4-5 utilizando HCl 3 N y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el sólido bruto. El sólido bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

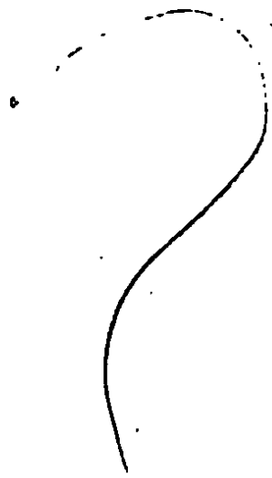
REIVINDICACIONES

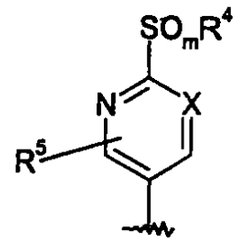
1. Un compuesto de fórmula



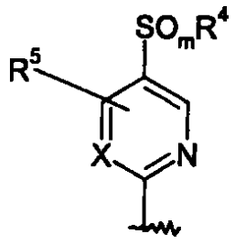
I

donde **A** es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por

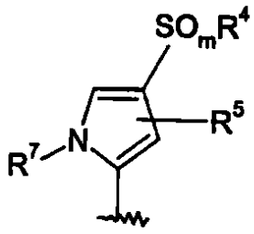




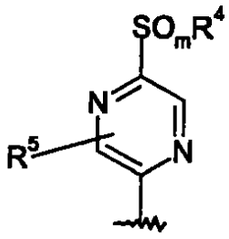
A1 ,



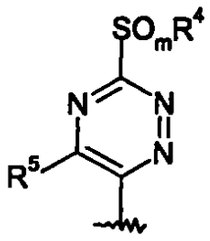
A2 ,



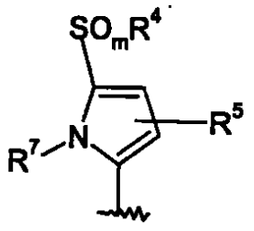
A3 ,



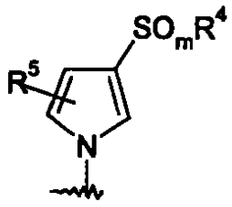
A4 ,



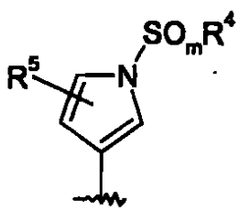
A5 ,



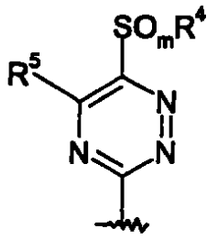
A6 ,



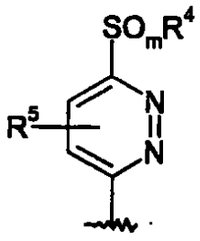
A7 ,



A8 ,



A9 y



A10 ;

m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N:

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), hetaroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^2, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^3, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5es hidrógeno; halógeno; hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor);

alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo **R^5** cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^6 se selecciona del grupo formado por

(a) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O)-, di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(b) fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6),

alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(c) fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde uno cualquiera de dicho anillo de fenilo o dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(d) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(e) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-

S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(f) un anillo carbocíclico de (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado, saturado, parcialmente insturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(g) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR'-, -O- ó -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-,

alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(h) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-

C_6); y

(i) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

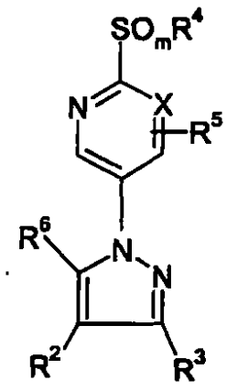
R^8 es hidrógeno; halógeno; hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo **R^8** cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

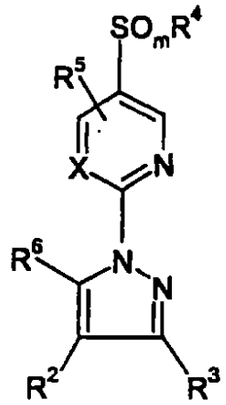
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA1

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

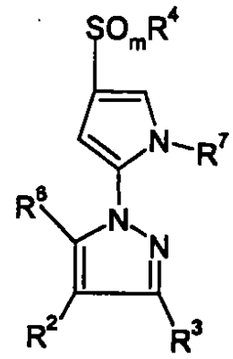
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula fórmula



IA2

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

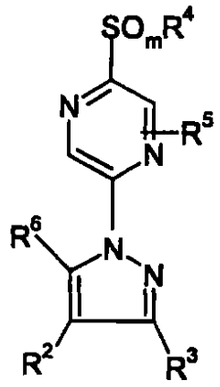
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA3

en la que m es 2.

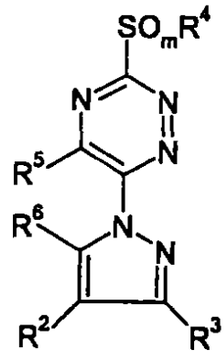
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA4

en la que m es 2.

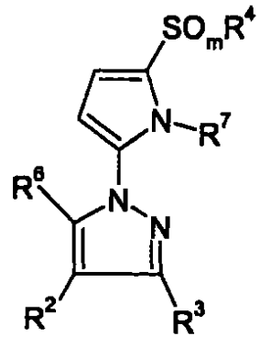
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA5

en la que m es 2.

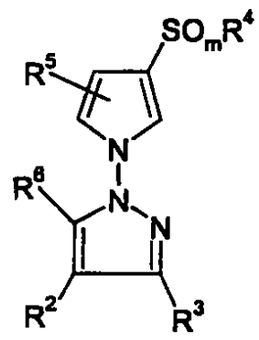
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA6

en la que m es 2.

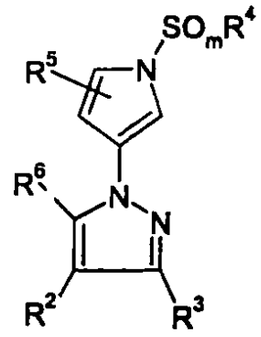
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA7

en la que m es 2.

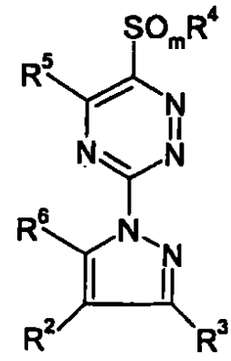
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA8

en la que m es 2.

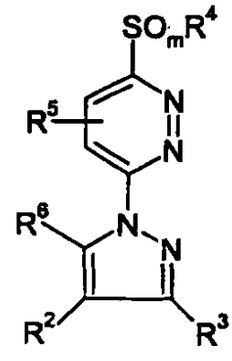
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA9

en la que m es 2.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



IA10

en la que m es 2.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); en el que uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-;

en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde uno cualquiera de dicho fenilo o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro,

alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido; di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- u -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan

independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

18. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR', -O- o -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 o 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

19. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -

N=, -NR', -O- o -S-; donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 o 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

20. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteorátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo formado por -N=, -NR', -O- o -S-; donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) condensado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-,

alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dicho alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; en el que R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_1-C_6).

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, enel que R^2 es metilo o hidrógeno.

23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es ciano o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es $-CF_3$ o $-CF_2H$.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo constituido por:

2-[5-(4-Bromo-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

{4-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

{4-[2-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-fenil}-dimetil-amina;

2-[3-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-p-tolil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-o-tolil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

5-Metanosulfonil-2-(5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridina;

2-[5-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-difluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonill-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(3,4-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-[5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(3-Difluorometil-5-fenil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

5-Metanosulfonil-2-[5-(6-metil-naftalen-2-il)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]-piridina;

2-(5-Ciclohexil-3-difluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina;

2-[3-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-5-metanosulfonil-piridina;

2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina; y

2-(5-Ciclohexil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-5-metanosulfonil-piridina.

26. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un proceso seleccionado del grupo constituido por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn,

enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, aneurisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel, miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas, enfermedades protozoicas, trastornos de la reproducción, y choque séptico en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en dichos tratamientos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

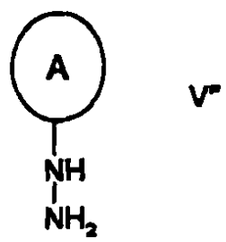
27. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para tratar un proceso seleccionado del grupo constituido por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome disneico agudo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad del trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas,

hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerante, diverculitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, aneurisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesión de la columna vertebral, neuralgia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migrañas, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anómala de las heridas, esguinces o distensiones musculares o articulares, tendinitis, enfermedades de la piel, miastenia gravis, polimiosistis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencia, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad del riñón, infecciones rickettsicas, enfermedades protozoicas, trastornos de la reproducción, y choque séptico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en el tratamiento de dicho proceso.

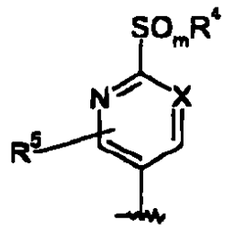
29. Un método para tratar un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir inhibiendo selectivamente COX-2 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz para inhibir selectivamente COX-2 de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30. Un compuesto de fórmula

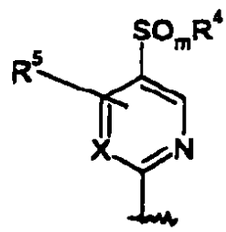


V''

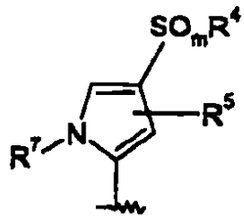
en la que A es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por



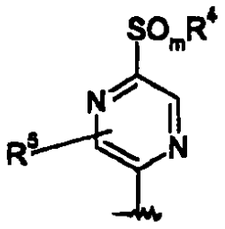
A1



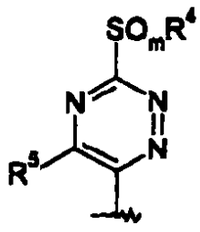
A2



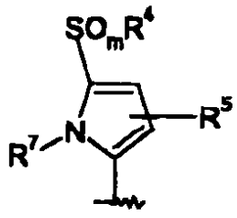
A3



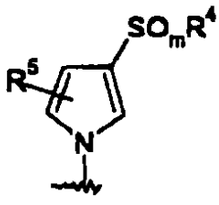
A4



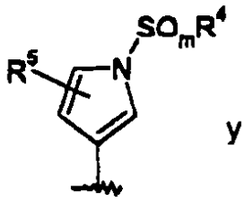
A5



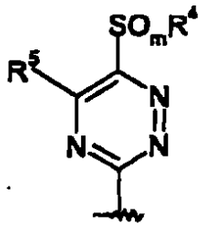
A6



A7



y



A8 A9

m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5 es hidrógeno; halógeno; hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-

amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^5 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

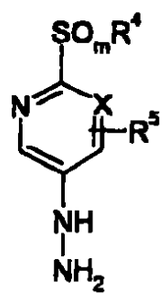
R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno; hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor); alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^8 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

o una de sus sales.

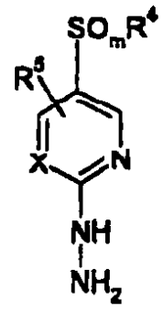
31. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



VA1

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

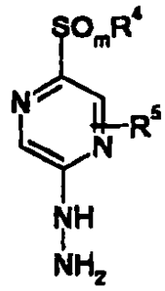
32. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



VA2

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

33. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



VA4

en la que X es CR^8 o N y m es 2.

34. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo constituido por:

5-Hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina;

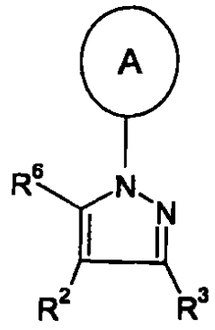
6-Hidrazino-3-(metilsulfonil)piridina;

5-Hidrazino-2-(metilsulfonil)pirimidina;

6-Hidrazino-3-(metilsulfonil)pirimidina; y

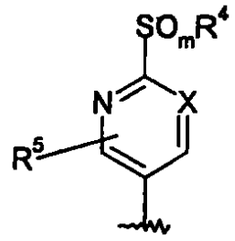
5-Hidrazino-2-(metilsulfonil)pirazina.

35. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

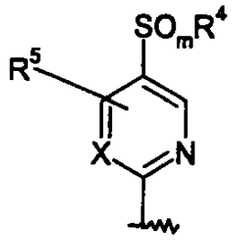


I

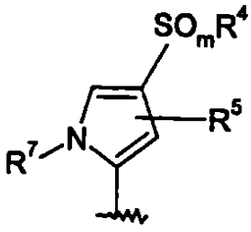
donde **A** es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por



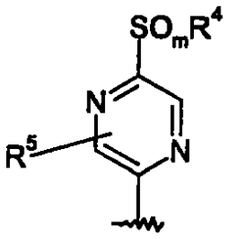
A1 ,



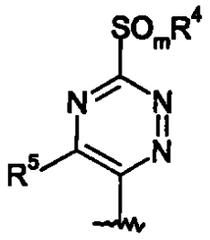
A2 ,



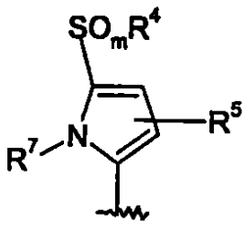
A3 ,



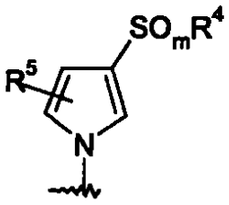
A4 ,



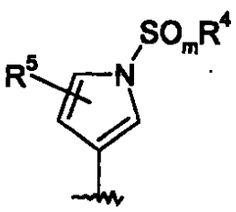
A5 ,



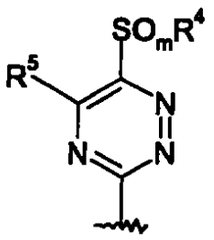
A6 ,



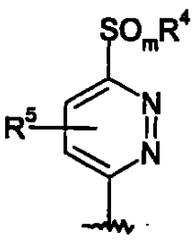
A7 ,



A8 ,



A9 y



A10 ;

m es 0, 1 ó 2:

X es CR^8 ó N:

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), hetaroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^2, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^3, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5es hidrógeno; halógeno; hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor);

alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^5 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^6 se selecciona del grupo formado por

(a) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O)-, di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(b) fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6),

alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(c) fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde uno cualquiera de dicho anillo de fenilo o dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(d) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(e) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-

S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(f) un anillo carbocíclico de (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado, saturado, parcialmente insturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(g) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR'-, -O- ó -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-,

alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(h) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-

C_6); y

(i) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

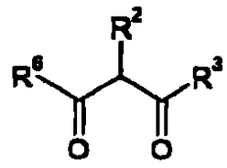
R^8 es hidrógeno; halógeno; hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo **R^8** cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

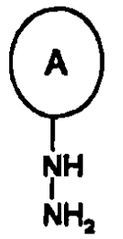
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



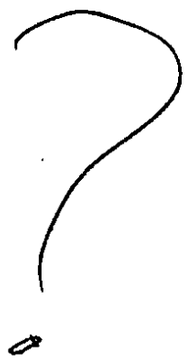
II

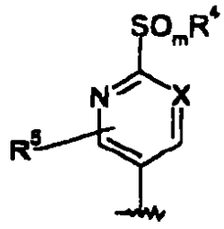
en la que R^2, R^3 y R^6 son como se han definido anteriormente; con un compuesto de fórmula



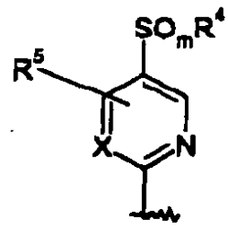
V''

en la que A es un heterociclo seleccionado del grupo constituido por

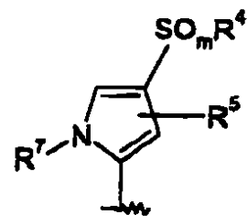




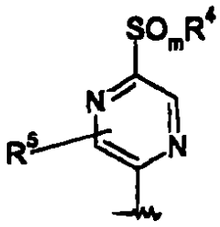
A1



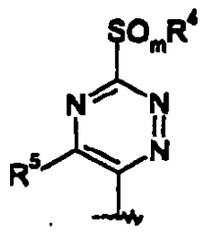
A2



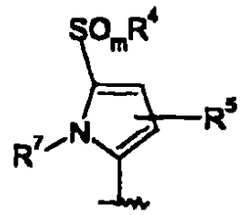
A3



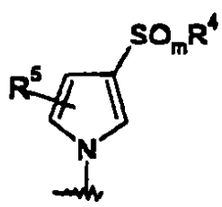
A4



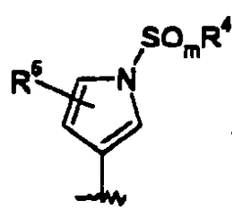
A5



A6

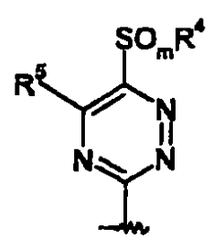


A7



A8

y



A9

donde m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5 es hidrógeno; halógeno; hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^5 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente

sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno; hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor); alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^8 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

o una de sus sales;

en condiciones ácidas, neutras o básicas.

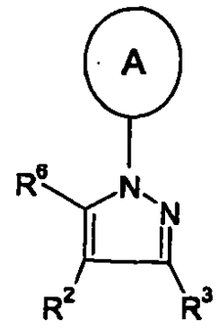
36. Un procedimiento según la reivindicación 35, en el que dichas condiciones son ácidas.

37. Un procedimiento según la reivindicación 36, en el que dichas condiciones ácidas se deben a la presencia de ácido sulfúrico.

DERIVADOS DE HETEROCICLO-ALQUILSULFONIL-PIRAZOL COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

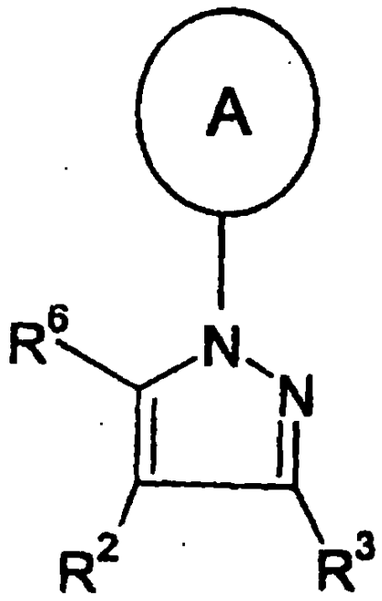
Resumen

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general

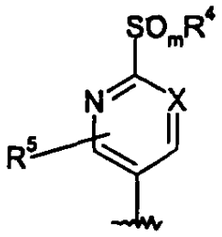


I

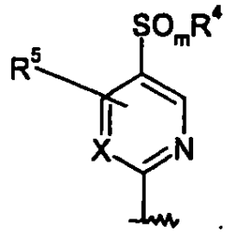
en la que R^2, R^3, R^6 y A son como se han definido en la memoria descriptiva, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso medicinal. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o alivio de inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación, tales como osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer de colon y enfermedad de Alzheimer, en mamíferos (preferiblemente seres humanos, perros, gatos y animales de ganado).


A
R6
N
N
R2
R3

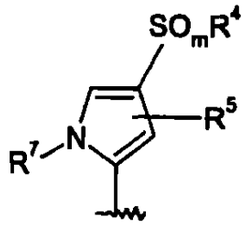
Se saca para publicación



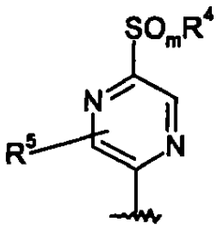
A1



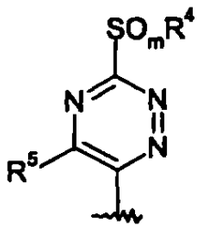
A2



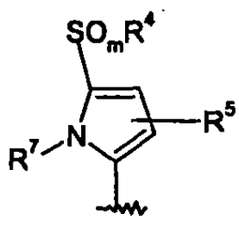
A3



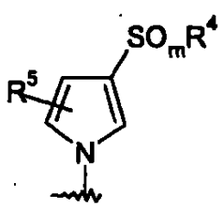
A4



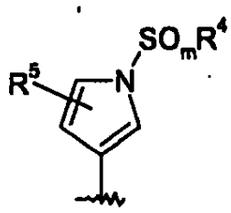
A5



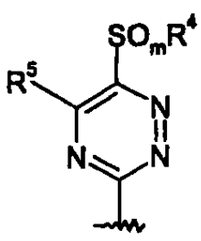
A6



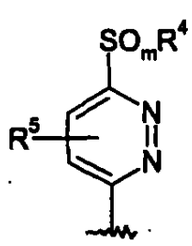
A7



A8



A9 y



A10 ;

m es 0, 1 ó 2;

X es CR^8 ó N:

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), hetaroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^2, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

donde dicho grupo R^3, cuando es alquilo(C_1-C_6), puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolino-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^4 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5 es hidrógeno; halógeno; hidroxi; mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor);

alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano; formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C); alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo; nitro, amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [(alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo R^5 cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, dialquil(C_1-C_6)-amino, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-cabonilo, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

R^6 se selecciona del grupo formado por

(a) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O)-, di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(b) fenilo condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho fenilo o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6),

alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(c) fenilo condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde uno cualquiera de dicho anillo de fenilo o dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(d) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(e) un anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-

S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(f) un anillo carbocíclico de (de 5 a 7 miembros) condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces; donde uno cualquiera de dicho anillo carbocíclico (de 5 a 7 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado, saturado, parcialmente insturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(g) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre -N=, -NR'-, -O- ó -S-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-,

alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

(h) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo carbocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros); donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo carbocíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 a 7 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde R' es hidrógeno o alquilo(C_1-

C_6); y

(i) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-; donde dicho anillo heterocíclico (de 5 ó 6 miembros) está condensado a un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros), que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente del grupo constituido por -N=, -NR'-, -S- ú -O-, donde uno cualquiera de dicho anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) o de dicho anillo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado o aromático (de 5 ó 6 miembros) está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes por anillo, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -OCF_3, alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, H_2N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-NH-(C=O), di[alquil(C_1-C_6)]-N-(C=O)-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_2-C_9); donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) en donde cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxi, ciano, mercapto, HO-(C=O)-, nitro, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S-, alquil(C_1-C_6)-S(=O)-, alquil(C_1-C_6)-SO_2-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, amido, alquil(C_1-C_6)-amido, di[alquil(C_1-C_6)]-amido, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil(C_1-C_6)-(C=O)-N(R')-, formilo, alquil(C_1-C_6)-(C=O)- y alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-; donde **R'** es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^7 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno; hidroxi, mercapto; alquilo(C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; alquenilo(C_2-C_6); alquinilo(C_2-C_6); ciano, formilo; alquil(C_1-C_6)-carbonilo; alquil(C_1-C_6)-C(=O)-O-; HO-(O=C)-; alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-; aminocarbonilo; N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo; N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo: nitro; amino; alquil(C_1-C_6)-amino; [alquil(C_1-C_6)]$_2$-amino; o alquil(C_1-C_6)-S-;

donde dicho grupo **R^8** cuando es alquilo(C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, HO-(O=C)-, alcoxi(C_1-C_6)-C(=O)-, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, di[alquil(C_1-C_6)]-amino, aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, N,N-[alquil(C_1-C_6)]$_2$-aminocarbonilo, N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, N,N-[aril(C_6-C_{10})]$_2$-aminocarbonilo, N-alquil(C_1-C_6)-N-aril(C_6-C_{10})-aminocarbonilo, arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})-oxi, heteroarilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)-oxi, morfolinocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)-aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)-carbonilamino;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00092095 00000000 Folios: 435
Fecha (AMD): 2000-12-04 10:34:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

436
423

Superintendencia y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente 1 [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud 1 [ ]
- Descripción de la invención 266 [ ]
- *Dibujos de ser estos pertinentes* [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3 [ ]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

424

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado Sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-92095
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0711
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

- Debe indicarse el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia