PETITORIO

1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (AMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

01 16923

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

① SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad

② SOLICITANTE (71)	Nombre: PFIZER PRODUCTS INC. ✓	**IDENTIFICACION**
	Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 ✓	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	
	Domicilio: Estado de Connecticut, Estados Unidos de América ✓	Número
③ REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: CARLOS R. OLARTE ✓	**IDENTIFICACION**
	Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4	C.C. [x] NIT [ ]
	Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail: patents.bogota@bakernet.com	Número 79.782.747 TP 74.295
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: HENGMIAO CHENG, JASON KENNETH ✓ DUTRA, SUBAS MAN SAKYA.	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono: Fax:	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	
	Domicilio:	Número

⑤ Titulo (54)
DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRAZOL COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ ANALGÉSICOS ✓

⑥ Clasificación Internacional (51) A61K 31/4025, 31/402, 31/501.

⑦ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	Marzo 3, 2000 ✓	60/186,869 ✓

⑧ Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:
6 meses [ ] 12 meses [ ] 18 meses [X] Otro [ ]

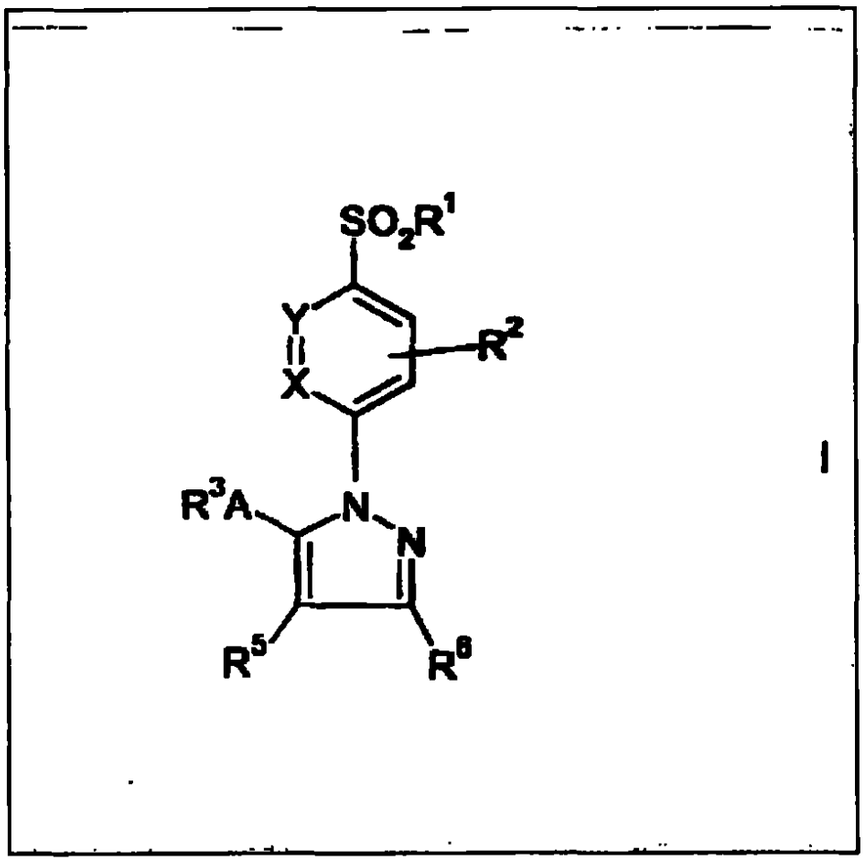
⑨ Comprobante de pago No. 356,640; 7,273; 46,454; 5,476; 5,477 **Fecha:** Febrero 2, 2001; Febrero 8, 2001; Julio 25,2000; Febrero 2, 2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- [x] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- [x] Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes, si fuere el caso
- [x] Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- [x] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- [x] Descripción de la invención
- [x] Una o más reivindicaciones.
- [ ] Dibujos y/o planos necesarios.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [x] Arte final 12x12; Extracto para Publicación en diskett.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12)

NOMBRE: CARLOS BOLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (MMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : .800176389-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 01 - 5,590
FECHA : FEBRERO 2 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3336693	02/02/2001	24,091,120.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROFESIONAL I	77 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	356,640.00
		TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (AMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 46,454
FECHA : JULIO 25 DE 2000

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885677	25,755,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-05 TITULOS	10	PATENTE DE INVENCION	234,000.00
1	50005-01-05 TITULOS	44	PUBLICACION DE TITULO	23,000.00
			TOTAL $	257,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE/RD. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : [illegible]

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (AMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 01 - 5,477
FECHA : FEBRERO 2 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	333603	02/02/2001	24,001,120.00

C O N C E P T O

CANT.	REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50031 01 07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,560.00
		TOTAL : $	20,560.00

SON: VEINTE MIL QUINIENTOS SESENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

6

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 860176000-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (AMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 01 5,470
FECHA : FEBRERO 2 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3330473	02/02/2001	24,071,120.00

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

CANT.	REGISTICO	CONCEPTO	VLR. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 77 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,560.00
		TOTAL :	20,560.00

SON: VEINTE MIL QUINIENTOS SESENTA PESOS

RECIBIDO : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (AMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 7,273
FECHA : FEBRERO 8 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3336092	08/02/2001	17,339,050.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	82 - INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN [illegible]U	100,000.00
		TOTAL :	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

8
7

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

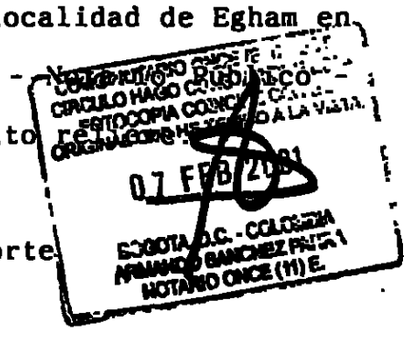
CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1.compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve.



Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

Marlen Neira

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español
Resolución No 2117 del 7 de

9

9

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a **CARLOS R. OLARTE.**

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

Sello en español:

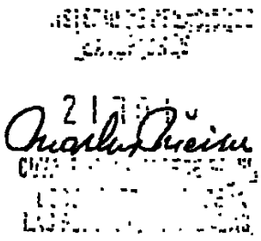
Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

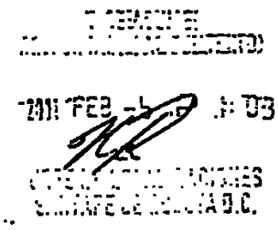
--

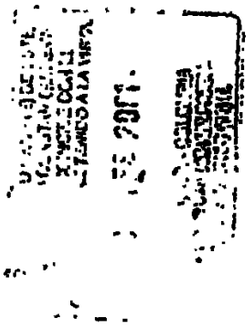
Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct

COMO NOTARIO ONCE (E.) DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 FEB 2001
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ORLANDO SANCHEZ RUBIO
NOTARIO ONCE (11) E.







10

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 18-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 5604
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor **KENNETH GREENWOOD**, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por **J. M. A. MASON**, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que **PFIZER PRODUCTS INC.** es una Sociedad debidamente constituída, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que el Señor **J. TREVOR LUMB**, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario **KENNETH GREENWOOD**.

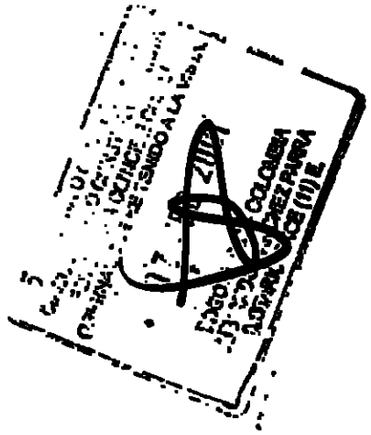
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182
Derechos: US$106.00, CANCELADOS.

JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

COMO NOTARIO ONCE (E.) DEL ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 FEB 2001
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ FARFAN
NOTARIO ONCE (E.) E.



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

407608

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3:11

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

11

4

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 285-1455
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. That the juridical person

zer Inc

having its home office in

New York, NY.

is duly organized, has present legal existance and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact he 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:

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This Day Of 2001
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los dias del mes de

de 19 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

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 carácter de

de la persona juridica

4. Que la persona juridica

con sede en

COMO NOTARIO ONCE (11) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDE CON EL PRESENTADO A LA VISTA.
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado [illegible] está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta 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 especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

El Notario Público

12

#

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

COMO NOTARIO ONCE (E) DE BTA. TE.
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 FEB 2001
BOGOTA D.C. COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

13

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1488
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

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

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 patents, 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, United States of America.

On the 2nd day of January 2001

J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC. ✓

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE ✓

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de :

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

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, otorgar 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 patentes se presenten en cualquier tiempo fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier clase, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de

19

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ RAMIRA
NOTARIO ONCE (11) E.

4203

14

PA 339165

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

December 08, 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: ***60/186,869***
FILING DATE: ***March 03, 2000***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

03-06-00

A/Prov 15

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

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

	Docket Number	PC10826	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)
CHENG	HENGMIAO		EAST LYME, CONNECTICUT
SAKYA	SUBAS	M.	EAST LYME, CONNECTICUT
DUYBA	JASON	K.	SALEM, CONNECTICUT

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

PYRAZOLE ETHER 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 80 ☒ Claim(s) Number of Pages: 8 pages

☐ 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: MARCH 3, 2000

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.: EL162812761US

PYRAZOLE ETHER DERIVATIVES AS ANTI-INFLAMMATORY/ANALGESIC AGENTS

Background of the Invention

This invention relates to pyrazole ethers, thioethers and amine derivatives, 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, other inflammation associated disorders, such as arthritis, neurodegeneration and colon cancer, in mammals, preferably humans, dogs, cats or livestock animals.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) 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 NSAID's 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 NSAID's is, however, limited due to drug associated side effects, including life threatening ulceration and renal toxicity. An alternative to NSAID's is the use of corticosteroids; however, long term therapy can also result in severe side effects.

The use of NSAID's in dogs and cats has been more limited than that in humans, *e.g.*, only three such NSAID's 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 NSAID's in dogs. In veterinary medicine, for example, the most common indication for NSAID's 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, NSAID's 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.; Croxtall, J.; Willoughby, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, *91*, 2046). COX-1 is thought to play a physiological role 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

05030 "05695 "05030

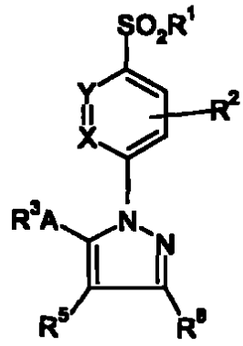
17

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 labor, 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 NSAID's or corticosteroids 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 96/38623, WO 96/03392, WO 96/03387, WO 97/727181, WO 96/936617, WO 96/19469, WO 96/06482, WO 95/00501, WO 95/15315, WO 95/15316, WO 95/15317, WO 95/15318, WO 97/13755, EP 0799523, EP 418845, EP 554829, WO 99/15513, WO 99/23087 and WO 97/11704.

Summary of the Invention

The present invention relates to compounds of the formula



I

wherein A is O, S, SO, SO_2 or NR^4;

X is CR^7 or N;

Y is CR^8 or N;

R^1 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $-NH_2$;

R^2 is hydrogen, halo (more preferably chloro or fluoro, most preferably fluoro), hydroxy, mercapto, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro), $(C_1\text{-}C_6)$alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, amino, $(C_1\text{-}C_6)$alkylamino, $[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$amino, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl-S-, $-CO_2H$, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-(C=O)-, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl-(C=O)-O-, $(C_1\text{-}C_9)$heteroaryl-(C=O)-O-, $(C_1\text{-}C_9)$heterocyclic-(C=O)-O-, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl-(C=O)-O-, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl-O-(C=O)-, $(C_1\text{-}C_9)$heteroaryl-O-(C=O)-, $(C_1\text{-}C_9)$heterocyclic-O-(C=O)-, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$-N-(C=O)-, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6\text{-}C_{10})\text{aryl}]_2$-N-

18

(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^2 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^3 is selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heteroaryl and (C_1-C_9)heterocyclic;

wherein each of said R^3 (C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heteroaryl or (C_1-C_9)heterocyclic groups may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, amino, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, cyano, nitro, -OCF_3, -CF_3, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy and (C_1-C_9)heterocyclic-O-; wherein each of said (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic or (C_1-C_9)heteroaryl substituents may optionally be substituted with one to three moieties independently selected from halo, amino, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, cyano, nitro, -OCF_3 and -CF_3; wherein said amino substituent or moiety may optionally be substituted by one or two elements independently selected from optionally substituted (C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic and (C_1-C_9)heteroaryl, wherein said elements are optionally substituted by halo, amino, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, -OCF_3 or -CF_3;

504 9869 0230300

R^4 is hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)- or (C_1-C_8)alkyl-O-(C=O)-;

R^5 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, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-$[(C_6-C_{10})$aryl-$]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxyiminyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^5 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-$[(C_6-C_{10})$aryl-$]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^6 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, amino, (C_1-C_8)alkylamino, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$amino, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$-N-(C=O)-, $(C_6-$

C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^6 (C_1-C_9)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^7 is hydrogen, halo (preferably fluoro or chloro), hydroxy, mercapto, (C_1-C_9)alkyl, (C_1-C_9)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro), (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, formyl, formamidyl, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-O-, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, (C_1-C_9)alkylamino, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$amino, (C_1-C_9)alkyl-S-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-

21

(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^7 (C_1-C_9)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^8 is hydrogen, halo (preferably fluoro or chloro), hydroxy, mercapto, (C_1-C_9)alkyl, (C_1-C_9)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro), (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, formyl, formamidyl, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-O-, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, (C_1-C_9)alkylamino, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$amino, (C_1-C_9)alkyl-S-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^8 (C_1-C_9)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-,

05 Sep 03 05:05

22

(C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl-]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

or the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

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, 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 may 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.

As used herein, the term "alkyl," 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, *isopropyl*,

23

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-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)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. Preferred alkyls include (C_1-C_4)alkyl, most preferably methyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a mono or bicyclic carbocyclic ring (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclopentanyl, cyclohexenyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl and bicyclo[5.2.0]nonanyl, etc.); optionally containing 1-2 double bonds and 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, more preferably fluoro, chloro, methyl, ethyl and methoxy. 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. Preferred alkyls include

As used herein, the term "halogen" includes fluoro, chloro, bromo or iodo or fluoride, chloride, bromide or iodide.

As used herein, the term "mercapto" refers to the group –SH.

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-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

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_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

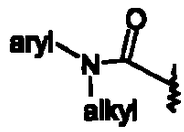
As used herein, the term "(C_2-C_8)alkynyl" is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain radicals having one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl.

As used herein, the term "alkoxyiminyl" refers to a group of the formula –C=N-O-R, wherein R is alkyl or aryl optionally substituted with a suitable substituent. Examples of such groups are methoxyiminyl and phenoxyiminyl.

00000 • 00000

As used herein, the term "carbonyl" (as used in phrases such as alkylcarbonyl or alkoxycarbonyl) refers to the joinder of the >C=O moiety to a second moiety such as an alkyl or amino group (i.e. an amido group). Alkoxycarbonylamino (i.e. alkoxy(C=O)-NH-) refers to an alkyl carbamate group. The carbonyl group is also equivalently defined herein as (C=O). Alkylcarbonylamino refers to groups such as acetamide.

As used herein, the term "(C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-" as used herein, refers to a disubstituted amide group of the formula



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_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_8)alkyl, more preferably fluoro, chloro, methyl, ethyl and methoxy.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocyclic group usually with 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, thienyl, furyl, 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, benzofuryl, indolyl, 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, more preferably fluoro, chloro, methyl, ethyl and methoxy. Particularly preferred heteroaryl groups include pyridyl, thienyl, furyl, thiazolyl and pyrazolyl (these heteroaryls are most preferred of the R^4 heteroaryls).

The term "heterocyclic" as used herein refers to a cyclic group containing 1-9 carbon atoms and 1-4 hetero atoms selected from N, O, S or NR'. Examples of 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, 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

25

below such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C_1-C_6)alkyl, more preferably fluoro, chloro, methyl, ethyl and methoxy.

As used herein, the term "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, 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, $-CO_2H$ groups, amino groups, alkyl- and dialkylamino groups, carbamoyl groups, alkylcarbonyl groups, alkoxycarbonyl groups, alkylaminocarbonyl groups dialkylamino carbonyl groups, arylcarbonyl groups, aryloxycarbonyl groups, alkylsulfonyl groups, an arylsulfonyl groups and the like.

An embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Arylsulfonyl Group of compounds, wherein X and Y are both carbon. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyridin-2-yl-sulfonyl Group of compounds, wherein X is nitrogen and Y is carbon. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyridin-3-yl-sulfonyl Group of compounds, wherein Y is nitrogen and X is carbon. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyridazin-2-yl-sulfonyl Group of compounds, wherein X and Y are both nitrogen.

Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyrazole-ether Group of compounds wherein "A" is –O-. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyrazole-thioether Group of compounds, wherein "A" is –S-. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyrazole-sulfoxide Group of compounds, wherein "A" is >S=O. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyrazole-sulfone Group of compounds, wherein "A" is $>SO_2$. Another embodiment of the present invention includes compounds of formula I, referred to as the Pyrazole-amine Group of compounds, wherein "A" is $>NR^4$.

Subgeneric embodiments of the present invention of the Arylsulfonyl Group of compounds are expressly contemplated by the present invention. Such subgeneric embodiments within the Arylsulfonyl Group of compounds include the Arylsulfonyl Group in combination with each of the A and R^3 groups (i.e. 5-Alkylether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Arylether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group 5-Heterocyclicether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group,. 5-Alkylthioether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Arylthioether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylthioether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-

0049 850.030300

26

Heteroarylthioether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicthioether-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Alkylsulfoxide-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfoxide-1-Arylsulfonyl Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfoxide-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfoxide-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfoxide-1-Arylsulfonyl Pyrazole Group, 5-Alkylsulfone-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfone-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfone-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfone-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfone-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Alkylamine-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Arylamine-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylamine-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylamine-1-Arylsulfonyl–Pyrazole Group and the 5-Heterocyclicamine-1-Arylsulfonyl-Pyrazole Group).

Subgeneric embodiments of the present invention of the Pyridin-2-yl-sulfonyl Group of compounds are expressly contemplated by the present invention. Such subgeneric embodiments within the Pyridin-2-yl-sulfonyl Group of compounds include the Pyridin-2-yl-sulfonyl Group in combination with each of the A and R^3 groups (i.e. 5-Alkylether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group 5-Heterocyclicether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group,. 5-Alkylthioether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylthioether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylthioether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylthioether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicthioether-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Alkylsulfoxide-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfoxide-1-Pyridin-2-yl Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfoxide-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfoxide-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfoxide-1-Pyridin-2-yl Pyrazole Group, 5-Alkylsulfone-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfone-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfone-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfone-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfone-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Alkylamine-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylamine-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylamine-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylamine-1-Pyridin-2-yl–Pyrazole Group and the 5-Heterocyclicamine-1-Pyridin-2-yl-Pyrazole Group).

Subgeneric embodiments of the present invention of the Pyridin-3-yl-sulfonyl Group of compounds are expressly contemplated by the present invention. Such subgeneric embodiments within the Pyridin-3-yl-sulfonyl Group of compounds include the Pyridin-3-yl-sulfonyl Group in combination with each of the AR^3 (i.e. 5-Alkylether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Arylether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group 5-Heterocyclicether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group,. 5-Alkylthioether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Arylthioether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylthioether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylthioether-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicthioether-1-Pyridin-3-yl-

Pyrazole Group, 5-Alkylsulfoxide-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfoxide-1-Pyridin-3-yl Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfoxide-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfoxide-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfoxide-1-Pyridin-3-yl Pyrazole Group, 5-Alkylsulfone-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfone-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfone-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfone-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfone-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Alkylamine-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Arylamine-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylamine-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylamine-1-Pyridin-3-yl--Pyrazole Group and the 5-Heterocyclicamine-1-Pyridin-3-yl-Pyrazole Group).

Subgeneric embodiments of the present invention of the Pyridazin-2-yl-sulfonyl Group of compounds are expressly contemplated by the present invention. Such subgeneric embodiments within the Pyridazin-2-yl-sulfonyl Group of compounds include the Pyridazin-2-yl-sulfonyl Group in combination with each of the AR^3 groups (i.e. 5-Alkylether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group 5-Heterocyclicether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group,. 5-Alkylthioether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylthioether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylthioether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylthioether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicthioether-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Alkylsulfoxide-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfoxide-1-Pyridazin-2-yl Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfoxide-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfoxide-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfoxide-1-Pyridazin-2-yl Pyrazole Group, 5-Alkylsulfone-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylsulfone-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylsulfone-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylsulfone-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heterocyclicsulfone-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Alkylamine-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Arylamine-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Cycloalkylamine-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group, 5-Heteroarylamine-1-Pyridazin-2-yl--Pyrazole Group and the 5-Heterocyclicamine-1-Pyridazin-2-yl-Pyrazole Group).

Preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein X is CR^7 and Y is nitrogen.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein X is nitrogen and Y is CR^8.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein X is CR^7 and Y is CR^8, more preferably wherein R^7 and R^8 are each independently selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl and halogen, more preferably hydrogen and methyl.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^1 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl (preferably methyl) or $-NH_2$.

28

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein A is –O-.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein A is –S-.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein A is $>NR^4$.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^3 is optionally substituted (C_1-C_8)alkyl or (C_3-C_{10})cycloalkyl, more preferably wherein said substituents are selected from (C_1-C_8)alkoxy, amino, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_8)heteroaryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl and (C_1-C_8)heterocyclic, most preferably wherein said substituents include (C_3-C_{10})cycloalkyl or (C_1-C_8)heterocyclic.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^6 is hydrogen, halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxyiminyl, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_8)heteroaryl, (C_1-C_8)heterocyclic, formyl or cyano, more preferably hydrogen, halo, (C_1-C_8)alkyl or cyano, most preferably hydrogen, methyl, ethyl or cyano.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^6 is amino, (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-, cyano or (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one to three halo substituents, more preferably $-CF_3$ or $-CHF_2$.

Other preferred compounds of this invention are those of the formula (I) wherein R^7 and R^8 are each hydrogen.

Examples of specific preferred compounds of the formula I are the following:

2-(5-Isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(1-Ethyl-propoxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Fluoro-4-(5-isopropoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

2-Fluoro-4-(5-isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

2-Fluoro-4-(5-cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-cyclohexylsulfanyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-isopropylamino-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclopropylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

0023300 05 04 TOR

29

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde O-methyl-oxime;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethylamino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-isopropylsulfanyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde; and

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-isopropylamino-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.

Other compounds of formula I include the following:

2-(5-Isopropoxy-4-chloro-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-fluoro-4-(5-isopropoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

2-(5-Isopropoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Isopropoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclohexyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-methoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

2-(5-Ethoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-propoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine

2-(5-Butoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-(5-pentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-pyridine;

2-(5-sec-Butoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Allyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclopropylmethoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclobutylmethoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Chloro-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-Fluoro-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[3-trifluoromethyl-5-(3-trifluoromethyl-benzyloxy)-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(5-Benzyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2-pyridyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(3-pyridyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(4-pyridyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(naphthalen-1-ylmethoxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

0020200 "0588650

2-[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxymethyl]-quinoline;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(4-methyl-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[5-(4-Chloro-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(2-methyl-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-[5-(2-Fluoro-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(2-Chloro-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

5-Methanesulfonyl-2-[5-(2-methoxy-benzyloxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-pyridine;

2-(5-Isopropoxy-4-chloro-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Fluoro-4-(5-cyclohexyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

4-(5-Allyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

4-(5-Benzyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

5-Isobutoxy-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentyloxy-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

2-(4-Chloro-5-isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(4-Chloro-5-cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Fluror-4-(4-formyl-5-isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

2-Fluror-4-(4-formyl-5-cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

4-(4-Chloro-5-isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-fluoro-benzenesulfonamide;

4-(4-Chloro-5-cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-2-fluoro-benzenesulfonamide;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclohexylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

50185 69.030300

31

3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

3-Difluoromethyl-5-(isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-Cyclohexylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

3-Difluoromethyl-5-(isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-[5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-Cyclohexylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[3-Difluoromethyl-5-(isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

WO 03/053930 PCT/EP02/14855

32

1-[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

3-Difluoromethyl-5-(isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

Cyclopentyl-[5-difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclohexylmethyl-[5-difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclopentyl-[5-difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine;

sec-Butyl-[5-difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Benzyl-[5-difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methyl-allyl)-amine;

[5-Difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-isopropyl-methyl-amine;

Cyclohexylmethyl-[5-difluoromethyl-2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

WO 2005/051903 PCT/US2004/039

33

[5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[3-Difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[3-Difluoromethyl-5-(isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclohexylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-sec-Butylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-sec-Butylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

34

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-[5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-sec-Butylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Cyclohexylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-sec-Butylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

002020'69869803

Cyclopentyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine;

sec-Butyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Benzyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methyl-allyl)-amine;

Isopropyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amine;

Cyclohexylmethyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclopentyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclohexyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine;

sec-Butyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Benzyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methyl-allyl)-amine;

Isopropyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amine;

Cyclohexylmethyl-[2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-Cyclohexylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-sec-Butylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

3-Difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

3-Difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-[5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

DO1886869.030300

37

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

Cyclopentyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclopentyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine;

sec-Butyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Benzyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methyl-allyl)-amine;

[5-Difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-isopropyl-methyl-amine;

Cyclohexylmethyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[3-Difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[3-Difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[3-Difluoromethyl-5-(isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

WO 03/053930 PCT/EP02/14595

38

5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-Cyclohexylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-[5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

DOC 50.59810

39

1-[5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

Cyclopentyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclohexylmethyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclopentyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amine;

sec-Butyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Benzyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methyl-allyl)-amine;

Isopropyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amine;

Cyclohexylmethyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[1-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-[5-Cyclohexylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

030030.5 1986 95

41

1-[5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic,

Cyclopentyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine,

Cyclohexylmethyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine,

Cyclopentyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine,

Benzyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine,

Cyclohexylmethyl-[5-difluoromethyl-2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Cyclopentylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-sec-Butylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

[5-Benzylamino-3-difluoromethyl-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-[5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

DOCID: WO 03035628 A1

42

1-[1-(6-Methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-5-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-sec-Butylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[1-(6-Methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-(Isopropyl-methyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

1-[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethanone;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic;

Cyclopentyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

sec-Butyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Cyclopentyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

sec-Butyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

Benzyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[2-(6-Methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-methyl-allyl)-amine;

Cyclohexylmethyl-[2-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-4-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine;

[5-Cyclopentylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde O-methyl-oxime;

5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

WO 03/051838 PCT/US02/39709

43

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(2-methyl-allylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(4-methyl-cyclohexylamino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(methoxymethyl-methyl-amino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclohexylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(1-Ethyl-propylamino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Benzylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclobutylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

[5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-(benzyl-methyl-amino)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

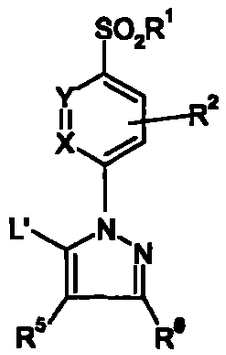
5-(Cyclohexylmethylamino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

[5-Benzylamino-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol; and

[5-(Cyclohexylmethyl-amino)-1-(6-methanesulfonyl-pyridazin-3-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol.

The present invention relates to novel intermediates and processes of using compounds of the formula

00202 - 03 98705



IV'

wherein L' is -OH, -SH, halo or $-NHR^4$;

X is CR^7 or N;

Y is CR^8 or N;

R^1 is (C_1-C_6)alkyl or $-NH_2$;

R^2 is hydrogen, halo (more preferably chloro or fluoro, most preferably fluoro), hydroxy, mercapto, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro), (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino, (C_1-C_6)alkyl-S-, $-CO_2H$, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_6)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_6)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl]$-N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_6)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_6)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_6)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_6)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)heteroaryl, (C_1-C_6)heteroaryloxy, (C_1-C_6)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_6)heterocyclic, (C_1-C_6)heterocyclic-O-, (C_1-C_6)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_6)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_6)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^2 (C_1-C_6)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_6)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_6)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl]$-N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_6)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_6)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, [(C$_1$-

45

C_6)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_6)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^3 is selected from the group consisting of (C_1-C_9)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heteroaryl and (C_1-C_9)heterocyclic;

wherein each of said R^3 (C_1-C_9)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heteroaryl or (C_1-C_9)heterocyclic groups may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, amino, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl, (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, nitro, -OCF_3, -CF_3, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy and (C_1-C_9)heterocyclic-O-; wherein each of said (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic or (C_1-C_9)heteroaryl substituents may optionally be substituted with one to three moieties independently selected from halo, amino, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl, (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, nitro, -OCF_3 and -CF_3; wherein said amino substituent or moiety may optionally be substituted by one or two elements independently selected from optionally substituted (C_1-C_9)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic and (C_1-C_9)heteroaryl, wherein said elements are optionally substituted by halo, amino, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl, -OCF_3 or -CF_3;

R^4 is hydrogen or (C_1-C_9)alkyl;

R^5 is hydrogen, halo (more preferably chloro or fluoro, most preferably fluoro), (C_1-C_9)alkyl, (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxyiminyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^8 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_2-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^9 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, amino, (C_1-C_8)alkylamino, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-; (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^9 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-

47

C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^7 is hydrogen, halo (preferably fluoro or chloro), hydroxy, mercapto, (C_1-C_9)alkyl, (C_1-C_9)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms (preferably fluoro), (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, formyl, formamidyl, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-O-, $-CO_2H$, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, (C_1-C_9)alkylamino, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$amino, (C_1-C_9)alkyl-S-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^7 (C_1-C_9)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

48

R^8 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, formamidyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, (C_1-C_8)alkylamino, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$amino, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl-]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^8 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl-]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

and salts of such compounds.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition (i.e. for veterinary and human use) 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,

49

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 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 animals) and septic shock in a mammal, preferably a human, cat, livestock animal 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 animal 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

5018989.030300

50

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 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 animals) and septic shock in a mammal, preferably a human, cat, livestock animal 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 animal 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 animal or

0018 885 .0303D0

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 inflamed 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;

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) NSAID's;

(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;

501
69.030300

52

(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;

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

0 E0E0'69888709

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 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 NSAID's, 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.

The term "treating reproductive disorders (preferably in livestock animals)" 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 present 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, 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 and diagnostic 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-NH-, aryl-NH- heteroaryl-NH-, heterocyclic-NH-, cycloalkyl-NH-, alkyl-S- and alkyl-(S=O)-) can be converted into prodrugs (such as alkyl-aryl-N-, aryl-heteroaryl-N-, aryl-heterocyclic-N-, aryl-cycloalkyl-N-, etc. (i.e. disubstitution of "N")). 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

501 6867.03 3 0

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.

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-penicillamine, 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, IL-1 ra, 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 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), 5-HT_{1D} agonists such as sumatriptan, eletriptan, rizatriptan and zolmitriptan 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.

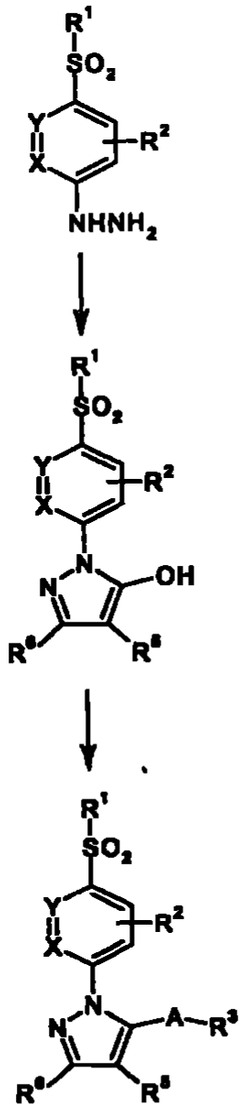
The present invention also relates to the formulation of the active agents of the present invention alone or with one or more other therapeutic agents which are to form the intended combination, including wherein said different drugs have varying half-lives, by creating controlled-release forms of said 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.

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^1 through R^6, X, Y and A in the reaction schemes and discussion that follow are as defined above.

0188 9, 30300

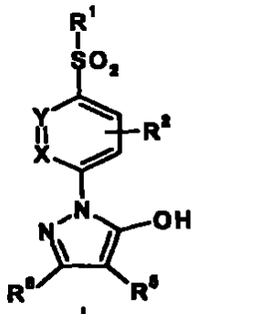
SCHEME 1



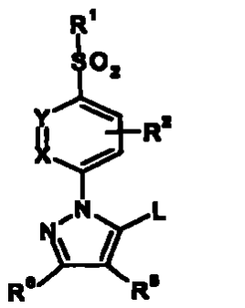
0 603 693 A1

60186 97,03 300

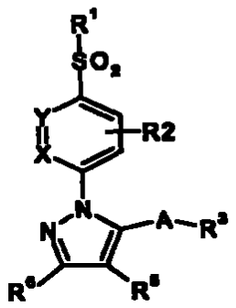
SCHEME 2



II

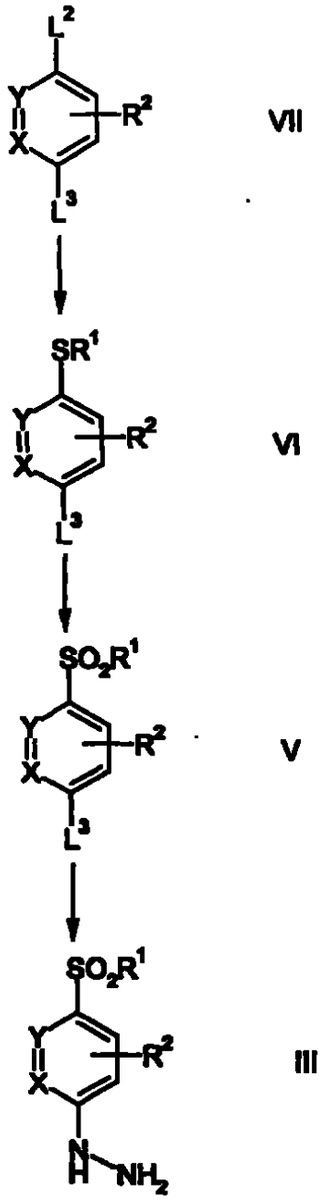


IV



I

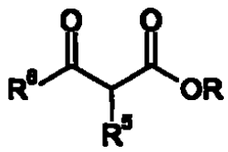
SCHEME 3



EP 1 188 757 B1

Scheme 1 illustrates a method of synthesizing compounds of the formula I, wherein "A" is –O- and R^3 is (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl or (C_1-C_8)heterocyclic. Referring to Scheme 1, compounds of Formula I can be prepared from the compounds of Formula II by reaction with a compound of the formula R^3L, wherein L is a leaving group in the presence of a base in a suitable solvent. Suitable leaving groups include halides, such as chloride or bromide, or ester or ester equivalents. Examples of compounds of formula R^3L include halo, ester or ester equivalents (such as acylimidazole and dialkylamide), preferably halo ester and acylimidazole. Potassium iodide may also be added to the reaction mixture. Suitable bases include sodium hydride, potassium carbonate and triethylamine. Suitable solvents include DMSO, DMF, THF, dioxane, and acetonitrile. This reaction is generally carried out at a temperature from about 0°C to about 140°C, preferably at about 50°C to about 80°C for a period from about 1 hour to about 24 hours.

The compounds of Formula II can be prepared from compounds of Formula III by reaction with a compound of the formula



wherein R is (C_1-C_8)alkyl such as, 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butyric acid methyl ester, in a suitable solvent under acidic, neutral or basic conditions. Suitable solvents include methanol, DMF, DMSO, water or a mixture of them. Suitable acids include hydrochloric acid, trifluoroacetic acid. Suitable bases include sodium hydroxide, potassium hydroxide, and potassium carbonate. This reaction is generally carried out at a temperature from about 0°C to about 140°C, preferably at about 20°C to about 100°C for a period from about 1 hour to about 24 hours.

Compounds of formula III are commercially available or can be made by methods well known to those of ordinary skill in the art or according to Scheme 3. Compounds of formula III can be prepared by the method described in Vavrina, et al., Collection Czechoslov. Chem. Commun., Vol. 37, 1721 (1972) and which are incorporated by reference. The regio isomeric pyrazole (Ia') can be also prepared from the corresponding 1,3-diketone and heteroarylhydrazine according to other methods well known in the art.

Scheme 2 refers to an alternate preparation of compounds of the formula I. Referring to Scheme 2, compounds of the formula I are prepared from compounds of the formula IV, wherein L is a leaving group such as a chloride or bromide, by reaction with a compound of the formula R^3AH in the presence of a base and a polar solvent. Suitable bases include sodium hydride, potassium carbonate, and triethylamine. 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 20°C to about 100°C for a period from about 1 hour to about 24 hours.

Compounds of the formula IV are prepared from compounds of the formula II by reaction with a halogenating reagent in a polar solvent. Suitable halogenating reagents include oxalyl chloride, $POCl_3$, $POBr_3$, $SOCl_2$ or PCl_5, preferably $POCl_3$. Suitable solvents include N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA) or N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), preferably DMF. This reaction is generally carried out at a temperature from about 20°C to about 140°C, preferably at about the reflux temperature of the polar solvent for a period from about 1 hour to about 48 hours.

Compounds of formula II are prepared according to the methods of Scheme 1.

Scheme 3 refers to the preparation of compounds of the formula III which are intermediates used in Scheme 1. Referring to Scheme 3, compounds of the formula III are prepared from compounds of the formula V by reaction with hydrazine 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 hydrochloride salt.

The compound of formula V is prepared from a compound of the formula VI by reaction with an oxidizing reagent in the presence of a solvent. Suitable oxidants include meta-chloroperbenzoic acid, hydrogen peroxide, sodium perborate, or Oxone® (Oxone® is preferred). 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 VI is prepared from a compound of formula VII by reaction with a disulfide or methyl alkylthiolsulfonate of the formula R^1S-L, wherein L is alkylthio or methylsulfonate, in the presence or absence of a base in a polar solvent. Suitable bases include, alkyllithium such as n-butyllithium, and suitable solvents include ether, benzene and THF. This reaction is generally carried out at a temperature from about -78°C to 0°C for from about 1 to 8 hours.

Compounds of formula VII are commercially available or can be made by methods well known to those of ordinary skill in the art.

5,116,850

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).

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 R^2, R^4, R^5 or R^6 include a –COOH, tetrazole or other acidic moiety, are capable of forming base salts with 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.

64

78

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, 64, 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 hr. After washing, the activated HUVECs were incubated 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.

EP 0 699 668 A1

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 histiocytoma (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 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 x 10^6 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 x 10^6 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 NSAID's 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. From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or hemorrhaging 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.

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 animals).

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 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 above-mentioned diseases.

These compounds are most desirably administered to said non-human mammals, e.g. dogs, cats, horses or livestock animals in an amount, expressed as mg per kg of body

501 6 5 - 30300

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 any 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, troches, 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 tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin 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.

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

0188865.0203D0

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_{80} 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_{80} 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_{80} 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.

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.

0 EP 0 803 501 B1

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.

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 (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.

The following abbreviations 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-ISOPROPOXY-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL)-5-METHANESULFONYL-PYRIDINE

2-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-ol (616 mg) was dissolved in dimethyl formamide (DMF) (7.5 ml), followed by the addition of potassium carbonate (K_2CO_3) (1.1 g) and isopropyl iodide (510 mg). The reaction mixture was then stirred at 75°C for 1.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was then diluted with 50 ml of 2:1 ethylacetate:benzene solution. The organic layer was washed with 0.5 N sodium hydroxide solution (50 ml), dried with sodium sulfate, and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product which was purified by recrystallization from 10 ml of 2:1 isooctane:dichloromethane to yield the title compound (306 mg).

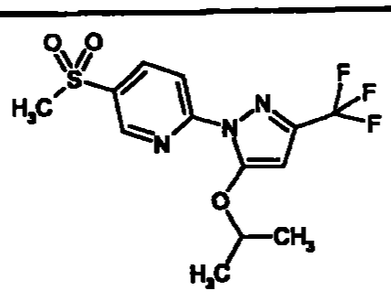
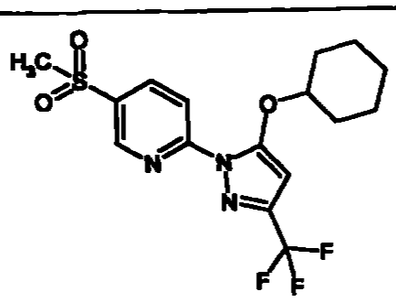
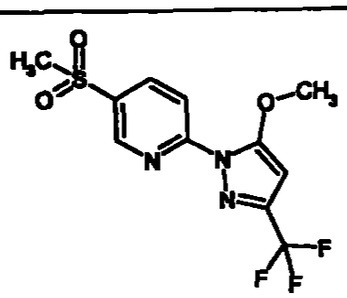
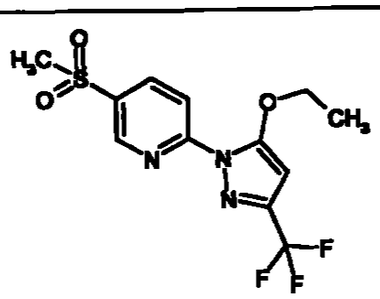
The compounds of Table 1 were prepared according to the method of Example 1, substituting the appropriate alkyl or cycloalkyl halide.

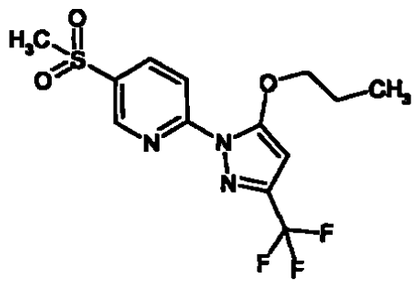
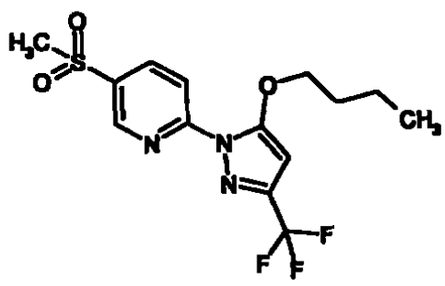
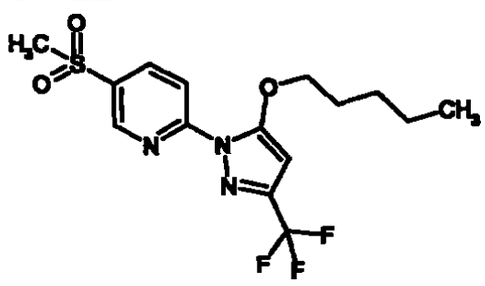
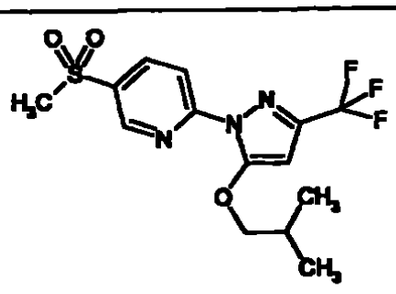
The compounds of Examples 3-13 and 17-24 were prepared using the alkyl or cycloalkyl iodide, and the reaction time is between 1.5 hours to about 24 hours.

The compounds of Examples 14-16 and 26-31 were prepared using the alkyl or cycloalkyl bromide or chloride. When alkyl bromide or alkyl chloride was used, 2 equivalents of potassium iodide were also added to the reaction mixture.

1885857.030300

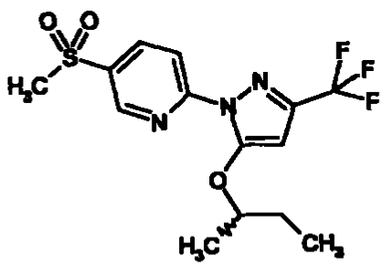
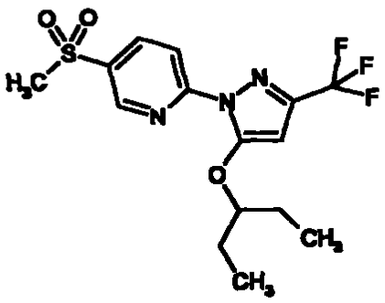
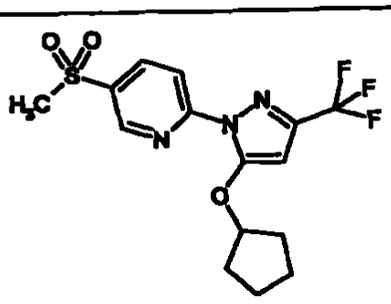
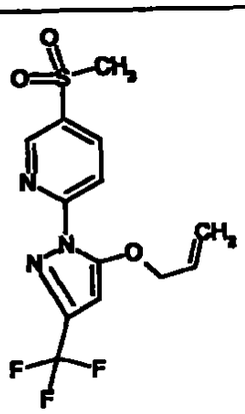
TABLE 1

Example	Formula	LC	MS
2		6.494	350
3		9.73	390.1
4		4.318	322
5		5.464	336

Example	Formula	LC	MS
6		7.084	350
7		8.488	364
8		10.034	378.1
9		8.504	364.1

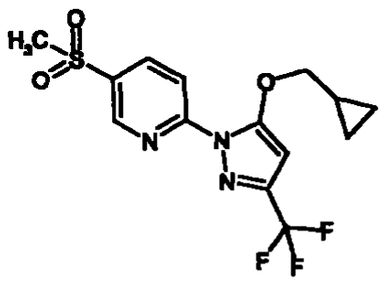
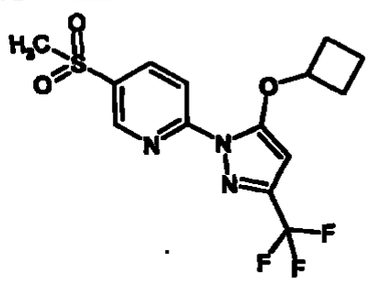
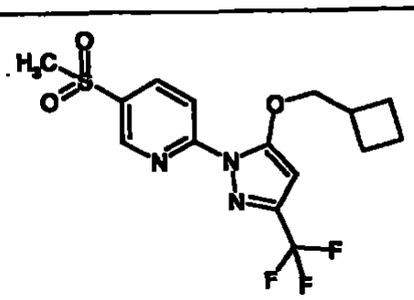
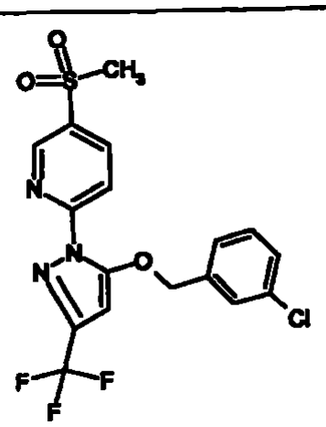
001 58694.03 300

74

Example	Formula	LC	MS
10		7.89	364
11		9.151	378.1
12		8.458	378.1
13		6.249	348

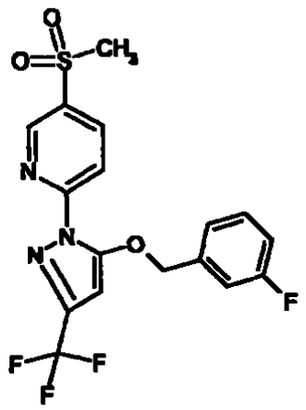
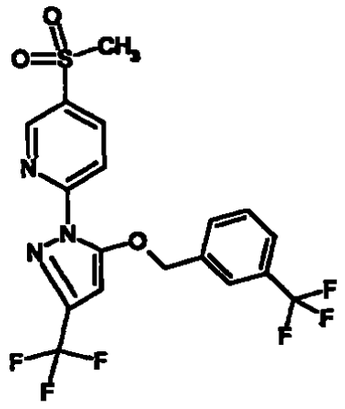
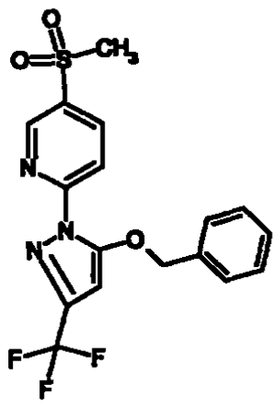
EP 1 398 309 A1

75

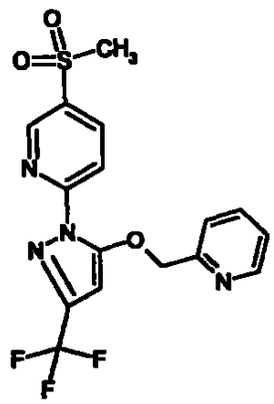
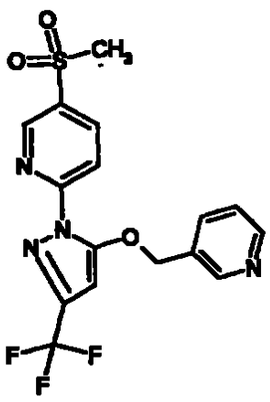
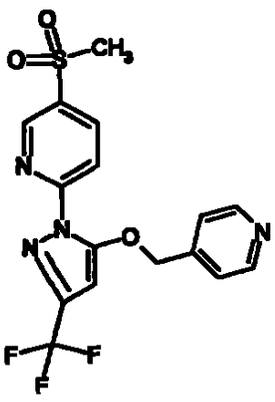
Example	Formula	LC	MS
14		7.047	362
15		7.439	362.1
16		9.011	376
17		9.753	432

EP1288869.030300

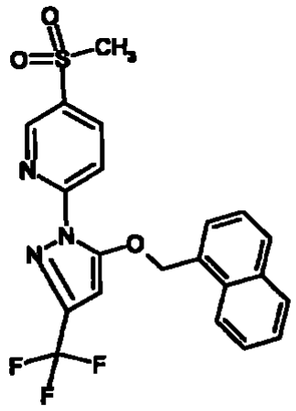
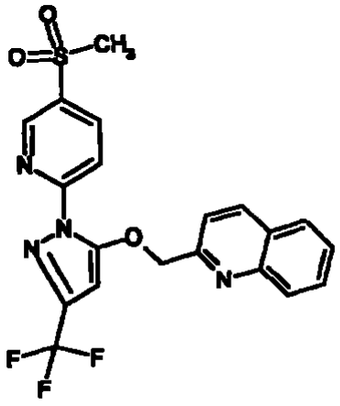
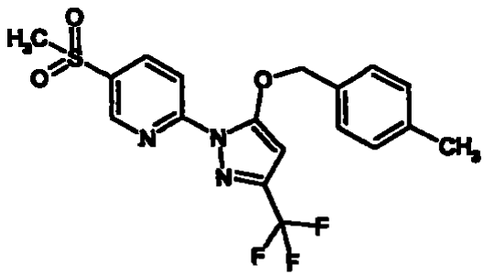
76

Example	Formula	LC	MS
18		8.483	416.1
19		10.039	466.1
20		8.369	398.1

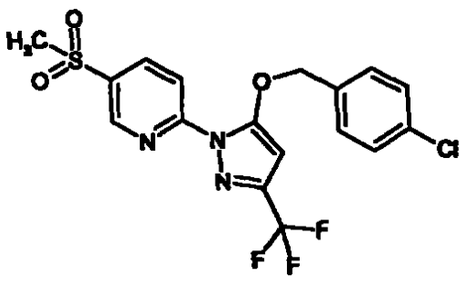
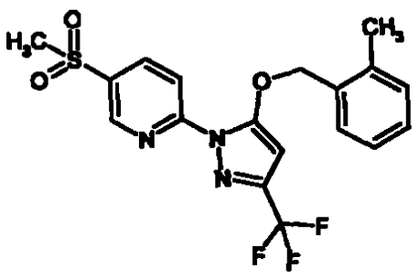
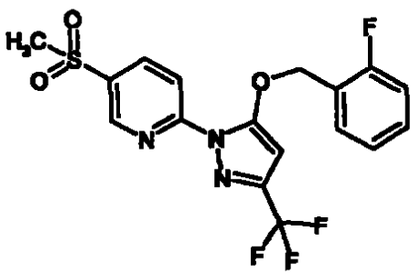
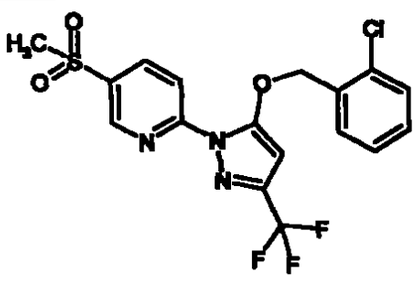
EP 1 803 718 A1

Example	Formula	LC	MS
21		4.576	399.1
22		2.525	399.1
23		8.563	399.1

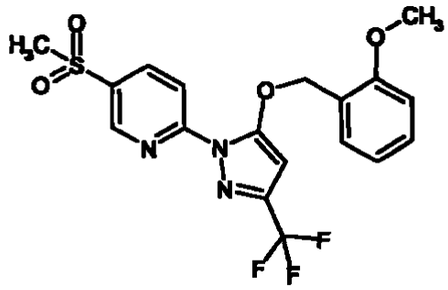
78

Example	Formula	LC	MS
24		10.404	448.1
25		7.875	448.1
26		9.528	412.1

0 030 67,0186 0

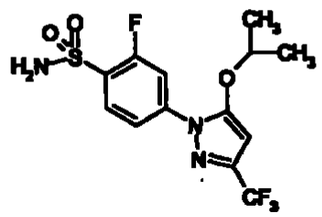
Example	Formula	LC	MS
27		9.756	432
28		9.474	412.1
29		8.472	.416
30		9.897	432

0 EP03 0303 6 01/08/2003

Example	Formula	LC	MS
31		8.846	428.1

EXAMPLE 32

2-FLUORO-4-(5-ISOPROPOXY-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL)-BENZENESULFONAMIDE

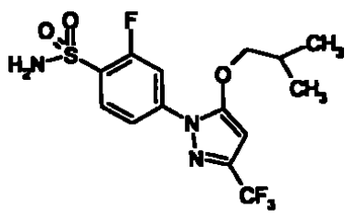
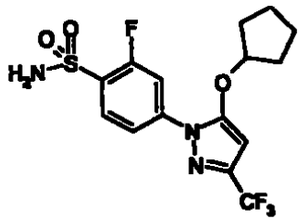
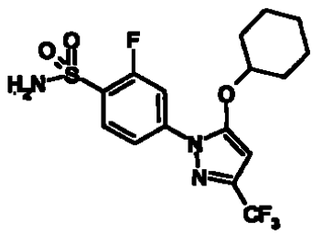
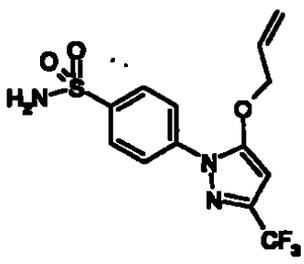
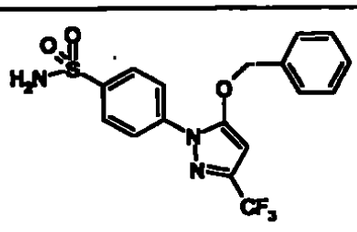


2-Fluoro-4-(5-hydroxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide (183 mg) and potassium carbonate (276 mg) were mixed in dimethyl formamide, followed by the addition of isopropyl iodide. The reaction mixture was stirred at 50°C for 1.5 hours. After cooling to room temperature, 0.5 N sodium hydroxide solution (10 ml) was added, and the product was extracted with ethyl acetate (50 ml) and benzene (25 ml). The organic layer was dried with sodium sulfate, and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product, which was purified by preparative silica gel plate using 5:2 of hexane:ethyl acetate to afford the title compound (32 mg). The title compound was characterized by tandem high pressure liquid chromatography/mass spectrometry and yielded a retention time of 7.523 minutes and had a parent ion at 368 AMU.

The compounds of Table 2 were prepared according to methods analogous to Example 32 substituting the appropriate pyrazole and halide.

81

TABLE 2

EX	STRUCTURE	LC	MS
33		9.096	382.1
34		9.249	394.1
35		10.334	408.1
36		8.316	348.0
37		8.063	396.1

82

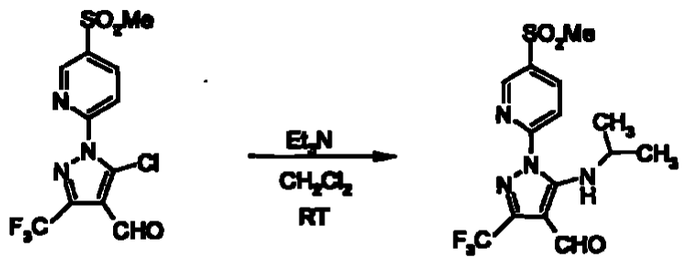
EXAMPLE 38

2-(5-ISOPROPOXY-4-CHLORO-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL)-5-METHANESULFONYL-PYRIDINE

2-(5-Isopropoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine (105 mg) and NCS (N-chlorosuccinimide) (200 mg) were dissolved in DMF under nitrogen, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 days. The reaction mixture was then diluted with 2:1 ethyl acetate:benzene solution (100 ml), and washed with 0.5 N sodium hydroxide solution (100 ml), water (100 ml), and brine (100 ml). The organic layer was dried with sodium sulfate, and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product which was purified by recrystallization from 2:1 of isooctane:methylene chloride to afford the title compound (13 mg, 11%, MS: 384.1).

EXAMPLE 39

5-ISOPROPYLAMINO-1-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-3-TRIFLUOROMETHYL-1H- PYRAZOLE-4- CARBALDEHYDE



To a solution of the chloro aldehyde pyrazole (40 mg, 0.113 mmol) in dry dichloromethane (1 ml) was treated sequentially with the isopropyl amine (11 ul, 1.1 equiv) and triethyl amine (19 ul, 1.2 equiv) and stirred vigorously at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was taken up in water (15 ml) and extracted with dichloromethane (10 ml X 3), dried, and concentrated *in vacuo* to give crude product. Purification by flash chromatography gave 6 mg (14%) of product as pale white solid.

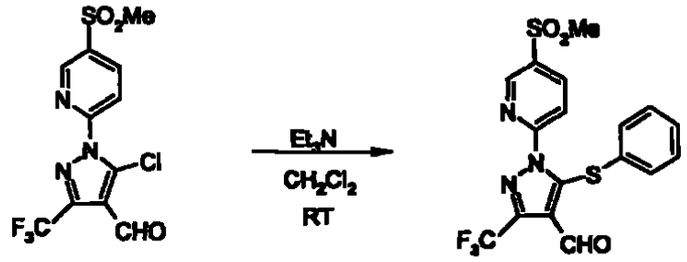
Liquid Chromatography/Mass Spectral Detection, as defined above, were 8.12 minutes and 377 AMU respectively.

501 5885.03 200

83

EXAMPLE 40

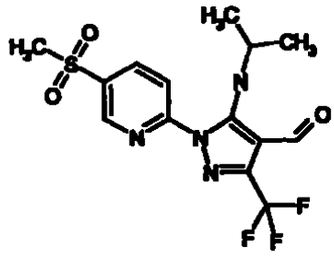
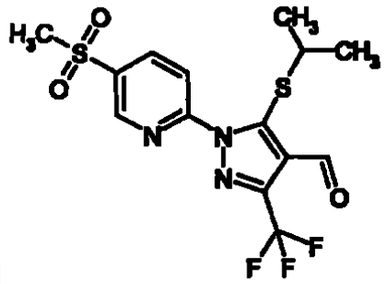
1-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-5-PHENYLSULFANYL-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBALDEHYDE



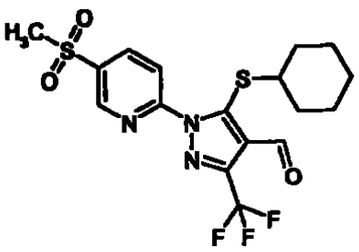
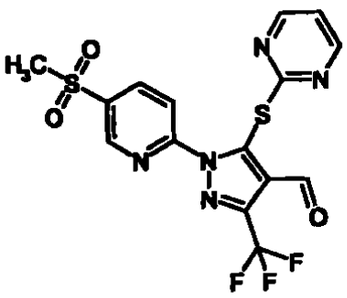
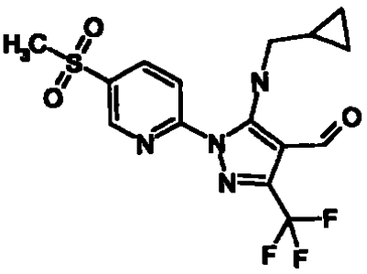
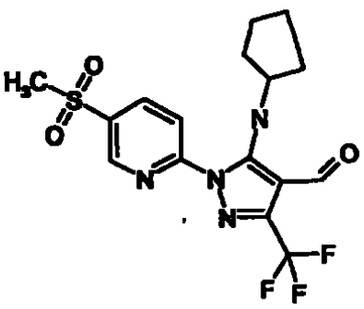
To a solution of the chloro aldehyde pyrazole (40 mg, 0.113 mmol) in dry dichloromethane (1 ml) was treated sequentially with the thiophenol (13 µl, 1.1 equiv) and triethyl amine (19 µl, 1.2 equiv) and stirred vigorously at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was taken up in water (15 ml) and extracted with dichloromethane (10 ml X 3), dried, and concentrated *in vacuo* to give 47 mg (98%) of the product as a pale white solid. Structure confirmed by LCMS (Retention Time 8.32 minutes, Parent Ion 428).

The compounds of Table 3 were prepared according to the methods of Examples 39-40 substituting the appropriate pyrazole, thiol and amine.

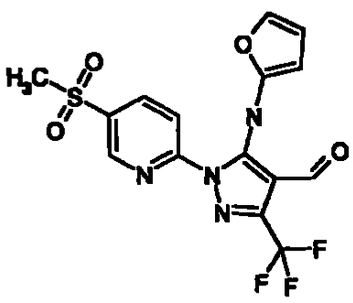
TABLE 3

EXAMPLE	MOLSTRUCTURE	MS (M+H)	RT
41		377	8.12
42		394	8.01

84

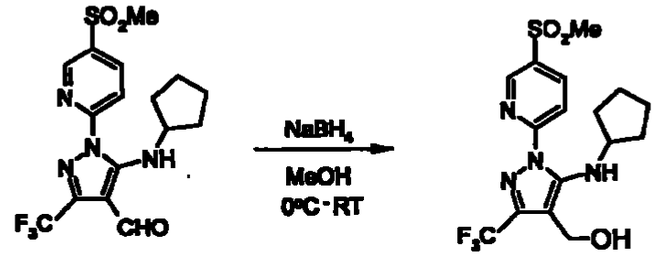
EXAMPLE	MOLSTRUCTURE	MS (M+H)	RT
43		434	10.63
44		428	2.5
45		388	2.8
46		402	3.5

0030200 '0 898TO

EXAMPLE	MOLSTRUCTURE	MS (M+H)	RT
47		417	

EXAMPLE 48

[5-CYCLOPENTYLAMINO-1-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOL-4-YL]-METHANOL



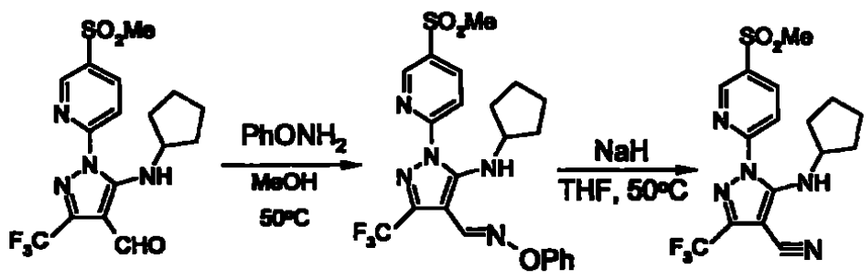
A solution of the aldehyde (Example 46) (50 mg) in dry methanol (3 ml) was cooled to 0°C and treated with sodium borohydride (1.2 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 minutes. The reaction mixture was poured into 1 N HCl (10 ml) and extracted with ethyl acetate (3X15 ml), dried and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC (2% methanol/methylene chloride) to provide 30 mg (60%) of the desired product as a white solid.

Liquid Chromatography/Mass Spectral Detection, as defined above, were 6.98 minutes and 405 AMU respectively.

86

EXAMPLE 49

5-CYCLOPENTYLAMINO-1-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBONITRILE

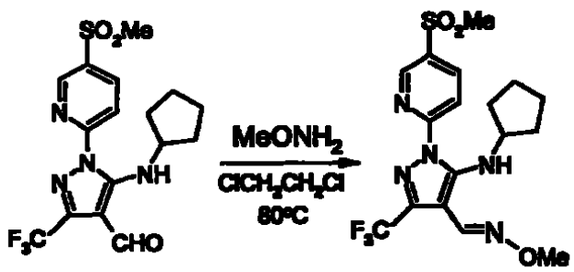


A solution of the aldehyde (Example 48) (50 mg) in dry methanol (3 ml) was treated with phenyloxyamine (1.2 equiv) and the resulting mixture heated at 50°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3X15ml), dried and concentrated to provide the intermediate oxime. This intermediate was immediately taken up in tetrahydrofuran and treated with sodium hydride (about 2 equivalents) and heated to 50°C. After completion of reaction by thin layer chromatography (TLC), the crude mixture was taken up in water and extracted with ethyl acetate, dried and concentrated to give crude product. Purification with preparative TLC (2%methanol:methylene chloride) gave 4 mg (8%) the desired nitrile as a white solid.

Liquid Chromatography/Mass Spectral Detection, as defined above, were 10.36 minutes and 400.1 AMU respectively.

EXAMPLE 50

5-CYCLOPENTYLAMINO-1-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBALDEHYDE O-METHYL-OXIME



A solution of the aldehyde (Example 48) (20 mg) in dry dichloroethane (2 ml) was treated with methoxyamine (5.7ul, 1.5 equiv) and the reaction mixture stirred at 80°C for 7 hours. The reaction mixture was poured into water (15 ml) and extracted with ethyl acetate

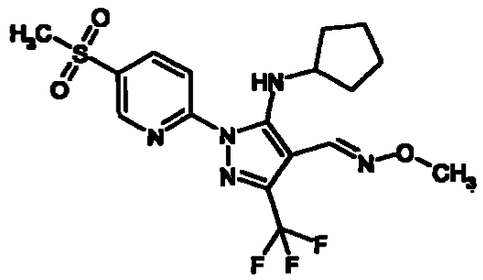
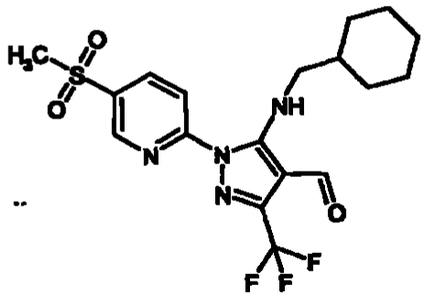
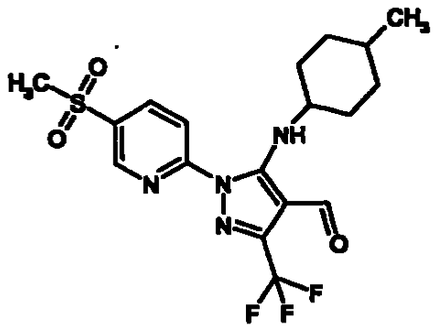
6018886 . 030300

(3X15 ml), dried and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by preparative TLC (35% EtOAc/Hexane) to provide 8 mg (36%) of product as a white solid.

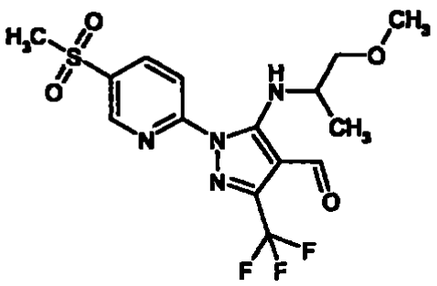
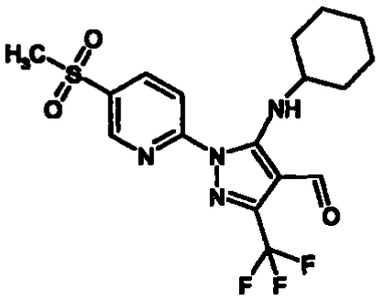
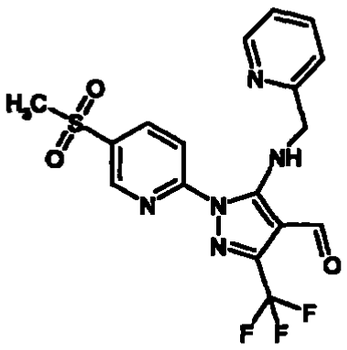
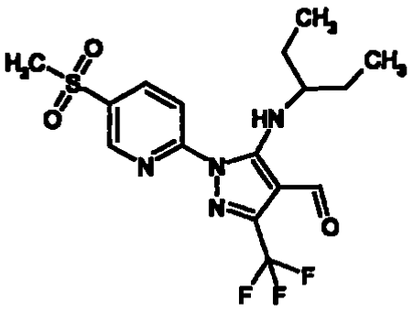
Liquid Chromatography/Mass Spectral Detection, as defined above, were 12.8 minutes and 432 AMU respectively.

The compounds of Table 4 were prepared according to the methods of Examples 39, 40 and 48-50 substituting the appropriate pyrazole, thiol and amine.

TABLE 4

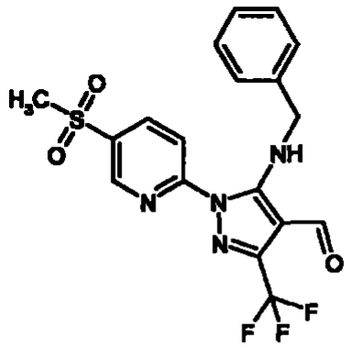
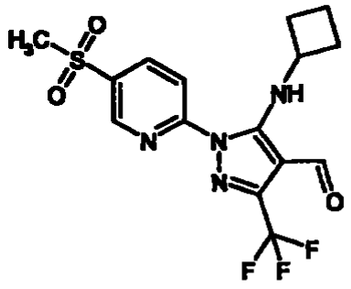
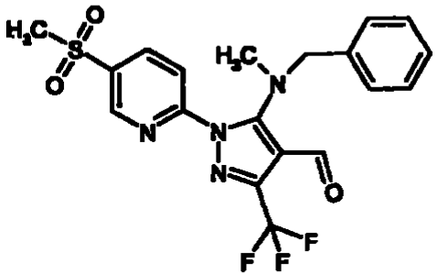
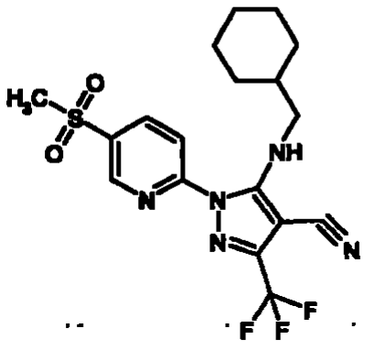
EXAMPLE	STRUCTURE	MS (M+H)	RT
51		432	12.1
52		389	8.09
53		431	NT

88

EXAMPLE	STRUCTURE	MS (M+H)	RT
54		407	7.71
55		417	11.2
56		428	4.54
57		405	10.7

0003030 '5 89 TO3

89

EXAMPLE	STRUCTURE	MS (M+H)	RT
58		425	9.07
59		389	8.49
60		439	8.86
61		426	12.8

EOLS 8 9'03 300

90

PREPARATION 1

PREPARATION OF 3-PYRIDYL HYDRAZINES

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 88 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 2: 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 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 (8g, 70.5%).

Step 4: 5-HYDRAZINO-2-(METHYLSULFONYL)PYRIDINE

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°C to –15°C and the mixture was stirred for 2 hours at –10°C 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

SO1 98 9 030300

91

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 by 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.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.40-8.37 (m, 1H), 7.96 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 3.19 (s, 3H).

PREPARATION 2

PREPARATION OF 2-PYRIDYL HYDRAZINES

2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride

5-Methylthio-2-bromopyridine. (step1)

To a solution of 2,5-dibromopyridine (23.4 g, 0.099 mol) in ether (500 mL), n-butyl lithium (1.52 M in n-hexane, 68 mL, 0.10 mmol) was added dropwise 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 extracted with ether (100 mL x 2) , dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* gave 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).

5-Methylsulfonyl-2-bromopyridine. (step2)

To a solution of 5-methylthio-2-bromopyridine from step 1 (18.9 g, 0.093 mol) in methylene chloride (600 mL), m-chloroperbenzoic acid (48 g, 0.19 mol) was added portionwise at 0°C and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Aqueous saturated 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 magnesium sulfate ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* gave the title compound (20.9 g, 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.91 (d, *J* =2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* =2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H).

2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridine hydrochloride. (step3)

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 (200mL) was refluxed for 4 hours. After

92

cooled to room temperature the mixture was concentrated. The residual solid was washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ (100 mL) and water (100mL) and collected by filtration to give 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).

PREPARATION 3

2-FLUORO-4-HYDRAZINO-BENZENESULFONAMIDE

N-(3-Fluoro-4-sulfamoyl-phenyl)-acetamide (Step 1)

Chlorosulfonic acid (200 ml, 3 mol) was added in a 3-necked 1 liter flask, followed by the portionwise addition of N-(3-fluoro-phenyl)-acetamide (91.8 g, 600 mmol) in an ice-water bath. The reaction mixture was then heated at 70°C for 5 hours, and then cooled down to room temperature. The reaction mixture was diluted with methylene chloride (300 ml), and the resulting mixture was poured into 1 liter of crushed ice. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 x 400 ml), and the combined organic layers were concentrated to about 300 ml *in vacuo*. The residue was cooled in an ice-water bath, and 28% ammonia (120 ml) was slowly added over 1 hour, and the temperature in the reaction flask was maintained between 0°C to 10°C. The white precipitate was formed, and it was collected by filtration drying under high vacuum (71.0 g, 51%).

4-Amino-2-fluoro-benzenesulfonamide (Step 2)

To a stirred solution of sodium hydroxide (120 g, 3 mol) in water (500 ml) was added *N*-(3-Fluoro-4-sulfamoyl-phenyl)-acetamide (69.7 g, 300 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 3 hours. The solution was then cooled to room temperature, and the pH was adjusted to 6 by addition of 5N HCl solution. Most of the solvent was removed *in vacuo*, and the product precipitated out. The product was collected by filtration and drying under vacuum at 60°C (32 g, 56%).

2-Fluoro-4-hydrazino-benzenesulfonamide hydrochloride salt (Step 3)

To a stirred suspension of 4-Amino-2-fluoro-benzenesulfonamide (15.2 g, 80 mmol) in concentrated hydrochloric acid solution (160 ml) was slowly added $NaNO_2$ (5.8 g, 84 mmol) in water (160 ml), while maintaining the internal temperature between –16°C and –20°C in a dry ice/acetonitrile bath. After the reaction mixture was stirred at –20°C for 30 minutes, a solution of tin chloride ($SnCl_2$) hydrate (90.3 g, 400 mmol) in concentrated hydrochloric acid solution (100 ml) was added dropwise, and the reaction mixture temperature was maintained between –5°C and –10°C with an ice/methanol bath. The stirring was continued at –10°C for 1 hour and then at room temperature for 4 hours. The pH of the solution was adjusted to 8 by addition of 5 N NaOH solution at 0°C, and the precipitate was removed by filtration through celite. The aqueous layer was extracted with tetrahydrofuran (3 x 600 ml), and the combined

6018589 .030330

93

organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 10% methanolic HCl solution, followed by stirring at room temperature for 1 hour. The title compound was collected by filtration (12.5 g, 85%).

PREPARATION 4

2-SULFAMYL-5-HYDRAZINO-PYRIDINE HYDROCHLORIDE SALT

2-Sulfamyl-5-amino-pyridine (Step 1)

N-(6-Mercapto-pyridin-3-yl)-acetamide (30 g, 17.3 mmol) was dissolved in cold concentrated hydrochloric acid solution (225 ml), followed by the addition of ice water (50 ml). Chlorine was bubbled into solution, and the temperature was kept below 10°C. The solution became dark brown first, and the chlorination was complete after 3 hours when the temperature no longer rose and the color of the solution lightened. The reaction was diluted with ice and water (1.2 kg) while keeping the temperature below 10°C. The product, 5-acetylamino-pyridine-2-sulfonyl chloride, was collected by filtration and air-dried. This was then suspended in chloroform ($CHCl_3$) (200 mL), followed by the addition of 30% ammonia solution (100 ml), and the resulting reaction mixture was stirred for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* to give a black solid, 2-sulfamyl-5-acetylamino-pyridine. 2-Sulfamyl-5-acetylamino-pyridine was dissolved in 0.85 N NaOH solution (500 ml), and the resulting solution was stirred at refluxing temperature for 3.5 hours. After cooled down to room temperature, the reaction mixture was extracted with 3:1 of $CHCl_3$/MeOH solution (3 x 200 ml). The aqueous layer was neutralized to pH 7, and water was removed *in vacuo* to give the crude product, which was recrystallized from water to afford the title compound (21.8g, 70%).

2-Sulfamyl-5-hydrazino-pyridine hydrochloride salt (Step 2)

To a stirred solution of 2-Sulfamyl-5-amino-pyridine (3 g) in concentrated hydrochloric acid solution (23 ml) was added $NaNO_2$ (1.4 g, 20 mmol) in water (23 ml) while maintaining the temperature between –5°C and 0°C. After the reaction mixture was stirred at 0°C for 1.5 hours, $SnCl_2$ (19 g) in concentrated hydrochloric acid solution (25 ml) was added, and the resulting reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour, then room temperature overnight. The pH of the reaction solution was adjusted to 8 by addition of NaOH (24 g) in water (30 ml), followed by the addition of THF (200 ml). After stirred at room temperature for 30 minutes, the reaction mixture was filtered through Celite®. The aqueous layer was extracted with THF (3 x 200 ml) and ethyl acetate (2 x 200 ml). The combined organic layers were dried with sodium sulfate (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The product was dissolved in 10% HCl in methanol (50 ml), and the solvent was removed *in vacuo* to give title compound (2.5 g).

0188 9 0303

94

PREPARATION 5

2-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-5-TRIFLUOROMETHYL-2H-PYRAZOL-3-OL

(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-hydrazine (4.48 g, 20 mmol) was mixed with methanol (20 ml), followed by the addition of trifluoroacetic acid (3.05 ml, 40 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-butyric acid methyl ester (3.40 g, 20 mmol) was then added, and the reaction solution was refluxed for 5 hours. After cooled to room temperature, 5 N NaOH solution (18 ml) was added, and the resultant reaction mixture was heated at 70°C for 1.5 hours to convert all the 2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-methoxy-5-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-ol (2) to 2-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-ol. This was then cooled down to room temperature, and diluted with ethyl acetate (250 ml). The pH of the aqueous layer was adjusted to 5.5 by addition of 5N HCl solution. The organic layer was dried with sodium sulfate, and the solvent was removed in vacuo to give the title compound (4 g).

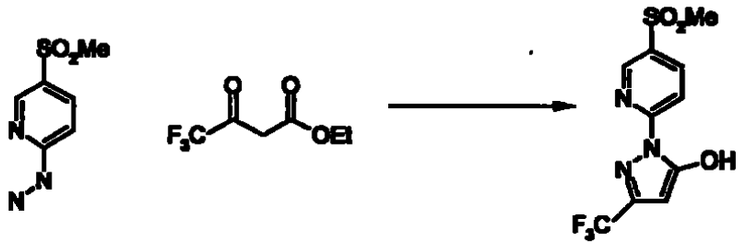
PREPARATION 6

2-FLUORO-4-(5-HYDROXY-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL)-BENZENESULFONAMIDE

2-Fluoro-4-hydrazino-benzenesulfonamide hydrochloride (2.42 g) was suspended in methanol (10 ml), followed by the addition of trifluoroacetic acid (1.53 ml), and the resultant reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butyric acid methyl ester (1.7 g) was added, and the reaction mixture was then refluxed overnight. This was then diluted with EtOAc (150 ml) and saturated $NaHCO_3$ solution (100 ml). After separation, the organic layer was dried with sodium sulfate, and the solvent was evaporated *in vacuo* to give the crude product which was purified by recrystallization from methanol (50 ml) and water (25 ml) to afford the title compound (1.2 g).

PREPARATION 7

2-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-5-TRIFLUOROMETHYL-2H-PYRAZOL-3-OL



A mixture of the hydrazine (4.47 g, 20.0 mmol) and ethyl trifluoromethyl acetoacetate in dry ethanol (20 ml) was heated at reflux (90°C bath temp.) for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and 1 N NaOH (40 ml, 2 equiv) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 10 minutes and at 60°C for ten minutes. The mixture was cooled to room temperature and pH adjusted to 2 with addition of 6 N

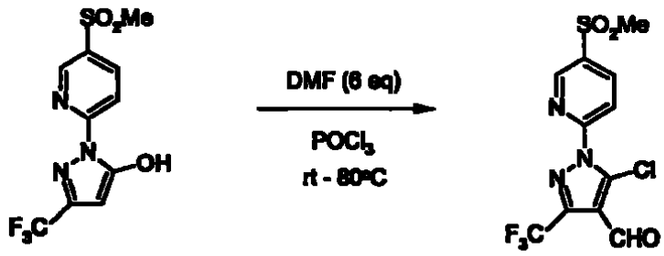
0186 67.030300

95

aqueous HCl. Upon addition of the acid, the product precipitated out of the solution as a pale reddish solid which was collected by filtration to provide 4.89 g (80%).

PREPARATION 8

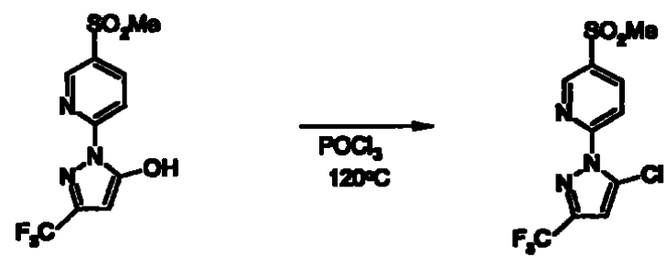
5-CHLORO-1-(5-METHANESULFONYL-PYRIDIN-2-YL)-3-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBALDEHYDE



A 3-hydroxy pyrazole (1.0 g, 3.25 mmol) was suspended in dry phosphorous oxychloride (5 ml) at room temperature and dimethylformamide (DMF)(1.51 ml, 6 equivalents) was added slowly via dropwise addition. The resulting mixture was heated at 80°C for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated sodium acetate solution (5 ml) and water (5 ml). This mixture was extracted with ether (20 ml X 3). The ether layer was washed with saturated bicarbonate (10 ml X 3), and the ether layer dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to provide 911 mg (79%) of the desired product as a white solid.

PREPARATION 9

2-(5-CHLORO-3-TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOL-1-YL)-5-METHANESULFONYL-PYRIDINE



A 3-hydroxy pyrazole (500 mg, 1.63 mmol) was mixed with phosphorous oxychloride (5 ml) and heated to 120°C for 48 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (10 ml) and washed with water (10 ml X 3), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* to give crude white solid. This solid was redissolved in saturated bicarbonate (40 ml) and extracted with dichloromethane (10 ml X 3), dried and concentrated *in vacuo* to give 88 mg (17%) of pure product as a white solid.

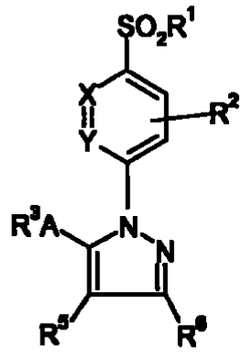
0 203 693 03

EXPRESS MAIL NO. EL162812746US

96

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

wherein A is O, S, SO, SO_2 or NR^4;

X is CR^7 or N;

Y is CR^8 or N;

R^1 is (C_1-C_6)alkyl or $-NH_2$;

R^2 is hydrogen, halo, hydroxy, mercapto, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino, (C_1-C_6)alkyl-S-, $-CO_2H$, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl]$-N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^2 (C_1-C_6)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})aryl]$-N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-

NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_2-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^3 is selected from the group consisting of (C_1-C_9)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heteroaryl and (C_1-C_9)heterocyclic;

wherein each of said R^3 (C_1-C_9)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heteroaryl or (C_1-C_9)heterocyclic groups may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, amino, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl, (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, nitro, -OCF_3, -CF_3, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy and (C_1-C_9)heterocyclic-O-; wherein each of said (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic and (C_1-C_9)heteroaryl substituents may optionally be substituted with one to three moieties independently selected from halo, amino, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl, (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, cyano, nitro, -OCF_3 and -CF_3; wherein said amino substituent or moiety may optionally be substituted by one or two elements independently selected from optionally substituted (C_1-C_9)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_1-C_9)heterocyclic and (C_1-C_9)heteroaryl, wherein said elements are optionally substituted by halo, amino, hydroxy, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl, -OCF_3 or -CF_3;

R^4 is hydrogen, (C_1-C_9)alkyl, (C_1-C_9)alkylsulfonyl, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)- or (C_1-C_9)alkyl-O-(C=O)-;

R^5 is hydrogen, halo, (C_1-C_9)alkyl, (C_2-C_9)alkenyl, (C_2-C_9)alkynyl, (C_1-C_9)alkoxy, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-, formyl, formamidyl, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_9)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-HN-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxyiminyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-

501 8869.030300

98

(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^5 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^6 is hydrogen, halo, (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, amino; (C_1-C_8)alkylamino; [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino; (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-HN-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^6 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, -CO_2H, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-HN-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-

EP 1388537.03 300

(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^7 is hydrogen, halo, hydroxy, mercapto, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy optionally substituted with one to three halogen atoms, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, cyano, formyl, formamidyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, (C_1-C_8)alkylamino, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^7 (C_1-C_8)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-HN-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-HN-(C=O)-, [(C_6-C_{10})aryl]$_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-[(C_6-C_{10})aryl-]N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, [(C_3-C_{10})cycloalkyl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heteroaryl]$_2$-N-(C=O)-, [(C_1-C_9)heterocyclic]$_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_8)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

R^6 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, formamidyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, $-CO_2H$, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})$aryl-$]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- or (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

wherein said R^6 (C_1-C_6)alkyl group may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, nitro, $-CO_2H$, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-O-, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-O-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-O-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-HN-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl-NH-(C=O)-, $[(C_6-C_{10})aryl]_2$-N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-$[(C_6-C_{10})$aryl-$]$N-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic-NH-(C=O)-, $[(C_3-C_{10})cycloalkyl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heteroaryl]_2$-N-(C=O)-, $[(C_1-C_9)heterocyclic]_2$-N-(C=O)-, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryloxy, (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-, (C_1-C_9)heteroaryl, (C_1-C_9)heteroaryloxy, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-, (C_1-C_9)heterocyclic, (C_1-C_9)heterocyclic-O-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-, (C_1-C_9)alkoxy-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)alkyl-(C=O)-NH-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heteroaryl-(C=O)-NH-, (C_1-C_9)heterocyclic-(C=O)-NH- and (C_6-C_{10})aryl-(C=O)-NH-;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

2. A compound according to claim 1 wherein X is CR^7 and Y is nitrogen.

3. A compound according to claim 1 wherein X is nitrogen and Y is CR^6.

4. A compound according to claim 1 wherein X is CR^7 and Y is CR^6.

5. A compound according to claim 1 wherein R^1 is (C_1-C_6)alkyl.

6. A compound according to claim 1 wherein R^1 is $-NH_2$.

7. A compound according to claim 2 wherein R^1 is (C_1-C_6)alkyl.

8. A compound according to claim 2 wherein R^1 is $-NH_2$.

9. A compound according to claim 3 wherein R^1 is (C_1-C_6)alkyl.

10. A compound according to claim 3 wherein R^1 is $-NH_2$.

11. A compound according to claim 4 wherein R^1 is (C_1-C_6)alkyl.

12. A compound according to claim 4 wherein R^1 is $-NH_2$.

13. A compound according to claim 1, wherein A is –O-.

14. A compound according to claim 1, wherein A is –S-.

15. A compound according to claim 1, wherein A is $>NR^4$.

16. A compound according to claim 1 wherein R^3 is optionally substituted (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_{10})cycloalkyl.

17. A compound according to claim 1 wherein R^3 is (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl and (C_1-C_6)heterocyclic.

18. A compound according to claim 1 wherein R^3 is (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with (C_6-C_{10})aryl.

19. A compound according to claim 1 wherein R^3 is (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with (C_1-C_6)heteroaryl.

20. A compound according to claim 1 wherein R^3 is (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with (C_3-C_{10})cycloalkyl.

21. A compound according to claim 1 wherein R^3 is (C_1-C_6)alkyl optionally substituted with (C_1-C_6)heterocyclic.

22. A compound according to claim 1 wherein R^3 is (C_3-C_{10})cycloalkyl optionally substituted with (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryl or (C_3-C_{10})cycloalkyl.

23. A compound according to claim 1 wherein R^5 is hydrogen, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, formyl or cyano.

22. A compound according to claim 1 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or (C_1-C_6)alkyl.

23. A compound according to claim 1 wherein R^5 is $-CF_3$ or $-CF_2H$.

24. A compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

2-(5-Isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-[5-(1-Ethyl-propoxy)-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-(5-Cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine;

2-Fluoro-4-(5-isopropoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

2-Fluoro-4-(5-isobutoxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

2-Fluoro-4-(5-cyclopentyloxy-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-cyclohexylsulfanyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-isopropylamino-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-(Cyclopropylmethyl-amino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde O-methyl-oxime;

5-Cyclopentylamino-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

5-(Cyclohexylmethylamino)-1-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile;

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-isopropylsulfanyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde; and

1-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-5-isopropylamino-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.

25. 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 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.

28. A pharmaceutical composition for the treatment of a disorder or condition that can be treated 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.

27. 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.

28. A method for treating a disorder or condition that can be treated 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.

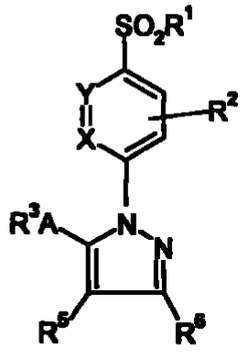
703

104

PYRAZOLE ETHER DERIVATIVES AS ANTI-INFLAMMATORY/ANALGESIC AGENTS

Abstract

The present invention relates to compounds of the formula



I

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A, X and Y 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 arthritis, colon cancer, and Alzheimer's disease in mammals, preferably humans, dogs, cats and livestock animals.

EXPRESS MAIL NO. [redacted]6281276105

60186 69.03 30

105
7

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

8 de Diciembre 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: ***60/186.869***
FECHA DE PRESENTACIÓN: ***3 de Marzo de 2000***

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

Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

W. MONTGOMERY
Oficial certificador

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

106

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

	Número de expediente	PC10826	Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla	+

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)

APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
CHENG	HENRICAO		EAST LYME, CONNECTICUT
SAKYA	SUBAS	M.	EAST LYME, CONNECTICUT
DUFRA	JASON	K.	SALEM, CONNECTICUT

TÍTULO DE LA INVENCIÓN *(máximo 280 caracteres)*

DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRAZOL COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/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 114
- [X] Reivindicaciones — Número de páginas 13
- [ ] 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 Garth Butterfield FECHA 3 Marzo 2000

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

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

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE

Correo Express Nº EL162812761US

DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRAZOL COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

Antecedentes de la invención

Esta invención trata de derivados de éteres, tioéteres y amina de pirazol, de métodos de tratamiento y de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa. Los compuestos de esta invención inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas mediante la intervención de la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico, y por tanto resultan útiles para el tratamiento o el alivio de la inflamación, de otros trastornos asociados con la inflamación, como la artritis, la neurodegeneración y el cáncer de colon en mamíferos, preferiblemente seres humanos, perros, gatos o ganado.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) se utilizan con amplitud para tratar el dolor y las señales y los síntomas de la artritis, debido a su actividad analgésica y antiinflamatoria. Se acepta que los NSAID comunes actúan normalmente bloqueando la actividad de la ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina G/H-sintasa (PGHS), la enzima que convierte el ácido araquidónico en prostanoides. Las prostaglandinas, en especial la prostaglandina E_2 (PGE_2), que es el eicosanoide predominante detectado en trastornos inflamatorios, son mediadores del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con la inflamación. La inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas ha sido un objetivo terapéutico en el descubrimiento de fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, el uso terapéutico de los NSAID convencionales es limitado, debido a los efectos secundarios asociados con los fármacos, incluyendo ulceraciones y toxicidad renal que ponen en peligro la vida. Una alternativa a los NSAID es el uso de corticosteroides; sin embargo, las terapias a largo plazo también pueden producir graves efectos secundarios.

El uso de NSAID en perros y gatos es más limitado aún que en los seres humanos, por ejemplo sólo tres NSAID han sido aprobados por la Food and Drug Administration, Committee on Veterinary Medicine (FDA/CVM), para su uso en perros en los Estados Unidos de América, es decir, ETOGESIC® (etodolac), ARQUEL® (ácido meclofenámico) y RIMADYL® (carprofeno). Por consiguiente, en la medicina veterinaria existe menos experiencia y conocimiento acerca de la seguridad y la eficacia que rodea al uso de los NSAID en perros. En la medicina veterinaria, por ejemplo, la indicación más habitual para el uso de NSAID es en el tratamiento de la enfermedad de articulaciones degenerativa (DJD), que en los perros a menudo es consecuencia de una diversidad de enfermedades del desarrollo, por ejemplo displasia de cadera y osteocondrosis, así como de lesiones traumáticas en las articulaciones. Además del tratamiento del dolor crónico y la inflamación, los NSAID también son útiles en perros para tratar el dolor agudo postquirúrgico, así como para tratar señales clínicas asociadas con la osteoartritis.

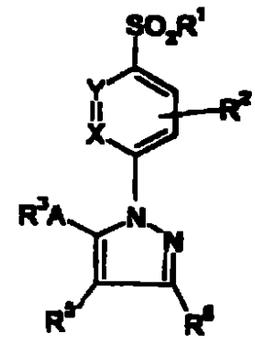
Se conocen dos formas de COX, una isoforma constitutiva (COX-1) y una isoforma inducible (COX-2), cuya expresión está sobrerregulada en los sitios de inflamación (Vane, J.R.; Mitchell, J.A.; Appleton, I.; Tomlinson, A.; Bishop-Bailey, D.; Croxtoll, J.; Willoughby, D.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, *91*, 2046). Se cree que la COX-1 desempeña un papel fisiológico y que es la responsable de la protección gastrointestinal y renal. Por otra parte, la COX-2 parece desempeñar un papel patológico, y se cree que es la isoforma predominante presente en los trastornos inflamatorios. Las prostaglandinas se han implicado en un papel patológico en una serie de estados de enfermedad en los seres humanos, incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis, la pirexia, el asma, la reabsorción ósea, las enfermedades cardiovasculares, la dismenorrea, el parto prematuro, la nefritis, la nefrosis, la aterosclerosis, la hipotensión, el choque, el dolor, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Se cree que los compuestos que inhiben de forma selectiva la

biosíntesis de las prostaglandinas, mediante la intervención en la fase de inducción de la enzima inducible COX-2 y/o mediante la intervención en la actividad de la enzima COX-2 sobre el ácido araquidónico, pueden proporcionar una terapia alternativa frente al uso de NSAID o corticosteroides, puesto que dichos compuestos ejercen unos efectos antiinflamatorios sin los efectos secundarios adversos asociados con la inhibición de COX-1.

Se han descrito una diversidad de compuestos de sulfonilbenceno que inhiben la COX en las publicaciones de patentes 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 95/15316, WO 97/13755, EP 0799523, EP 418845, EP 554829, WO 99/15513, WO 99/23087 y WO 97/11704.

Sumario de la invención

La presente invención trata de compuestos de fórmula



I

en la cual A es O, S, SO, SO_2 o NR^4;

X es CR^7 o N;

Y es CR^8 o N;

R^1 es alquilo(C_1-C_6) o $-NH_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-,

heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-,

heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9);

en la cual cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$, $-CF_3$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterociclilo(C_1-C_9), ariloxi(C_6-C_{10}), heteroariloxi(C_1-C_9), cicloalcoxi(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9)-O-; en la cual cada uno de dichos sustituyentes arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$ y $-CF_3$; en la cual dicho resto o sustituyente amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos elementos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) opcionalmente sustituidos, y dichos elementos están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), $-OCF_3$ o $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquilsulfonilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)- o alquilo(C_1-C_6)-O-(C=O)-;

R^5 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-

(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, alcoximinilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_2-C_9), heteroariloxi(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_2-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^6 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor,

lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)-(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, -CO_2H, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, -CO_2H, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}),

ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^7 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-,

cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^8 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-,

heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

La presente invención también trata de 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 de la invención básicos mencionados anteriormente son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones

farmacológicamente aceptables, como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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 trata de las sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que tienen naturaleza ácida, son las que forman sales básicas no tóxicas con dichos compuestos. Estas sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables, como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y los cationes de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo, los enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereómereas y otras mezclas de estos isómeros.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras. Esta invención trata de todos los tautómeros de fórmula I.

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

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos mencionados en la presente (por ejemplo, alcoxi), pueden ser lineales o ramificados (como metilo, etilo, *n*-propilo,

isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo), y también pueden ser cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6). La expresión "cada uno de dicho alquilo", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cualquiera de los restos alquilo anteriores dentro de un grupo como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen alquilo(C_1-C_4), más preferiblemente metilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cicloalquilo" hace referencia a un anillo carbocíclico mono o bicíclico (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.), que opcionalmente contiene 1-2 dobles enlaces, y que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi. La expresión "cada uno de dicho alquilo", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cualquiera de los restos alquilo anteriores dentro de un grupo como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo, o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "mercapto" hace referencia al grupo -SH.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo sustituido con halógeno" hace referencia a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con uno o más halógenos, que incluye, pero no se limita a clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo,

119
#27

trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquenilo" significa radicales insaturados de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, que incluyen, pero no se limitan a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

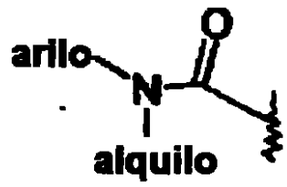
Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquinilo(C_2-C_6)" significa radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tienen un triple enlace, que incluyen, pero no se limitan a etinilo, propinilo, butinilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alcoxiiminilo" hace referencia a un grupo de fórmula -C=N-O-R, en la cual R es alquilo o arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado. Los ejemplos de estos grupos son metoxiiminilo y fenoxiiminilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "carbonilo" (utilizada en frases como alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo) hace referencia al conector del resto >C=O con un segundo resto, como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido). La expresión "alcoxicarbonilamino" (es decir, alcoxi(C=O)-NH-) hace referencia a un grupo alquilcarbamato. El grupo carbonilo también se define de modo equivalente en la presente como (C=O). La expresión "alquilcarbonilamino" hace referencia a grupos como

acetamida.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]-N-(C=O)-" hace referencia a un grupo amida disustituido de fórmula



Tal como se utiliza en la presente, la expresión "arilo" significa radicales aromáticos como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "heteroarilo" hace referencia a un grupo heterocíclico aromático, que normalmente tiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazol, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi. Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen

piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo y pirazolilo (estos heteroarilos son los R^4 heteroarilos más preferidos).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "heterocíclico" hace referencia a un grupo cíclico que contiene 1-9 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S o NR'. Los ejemplos de 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-triazolidin-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 como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi.

Tal como se utiliza en la presente, se pretende que la expresión "un sustituyente adecuado" signifique un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no impide la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención. Estos sustituyentes adecuados pueden seleccionarse de forma rutinaria por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a 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 heteroaralquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos $-CO_2H$, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoílo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxicarbonilo, grupos

alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares.

Una realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo arilsulfonilo de compuestos, en los cuales X e Y son ambos carbono. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo piridin-2-ilsulfonilo de compuestos, en los cuales X es nitrógeno e Y es carbono. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo piridin-3-ilsulfonilo de compuestos, en los cuales Y es nitrógeno y X es carbono. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo piridazin-2-ilsulfonilo de compuestos, en los cuales X e Y son ambos nitrógeno.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo éter de pirazol de compuestos, en los cuales "A" es -O-. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo tioéter de pirazol de compuestos, en los cuales "A" es -S-. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo sulfóxido de pirazol de compuestos, en los cuales "A" es >S=O. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo pirazolsulfona de compuestos, en los cuales "A" es $>S=O_2$. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo pirazolamina de compuestos, en los cuales "A" es $>NR^4$.

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo arilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada realización subgenérica dentro del grupo arilsulfonilo de compuestos incluye el grupo arilsulfonilo junto con cada uno de los grupos A y R^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-

heteroarileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquiltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-ariltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroariltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclitioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquilamino-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arilamino-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquilamino-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroarilamino-1-arilsulfonilpirazol y grupo 5-heterociclilamino-1-arilsulfonilpirazol).

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo piridin-2-ilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada realización subgenérica dentro del grupo piridin-2-ilsulfonilo de compuestos incluye el grupo piridin-2-ilsulfonilo junto con cada uno de los grupos A y R^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquiltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-ariltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroariltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclitioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquil-

sulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquilamino-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arilamino-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilamino-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarilamino-1-piridin-2-ilpirazol y grupo 5-heterociclilamino-1-piridin-2-ilpirazol).

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo piridin-3-ilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada realización subgenérica dentro del grupo piridin-3-ilsulfonilo de compuestos incluye el grupo piridin-3-ilsulfonilo junto con cada uno de los grupos AR^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterociclileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquiltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-ariltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroariltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterocicliltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquilamino-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arilamino-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilamino-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarilamino-1-piridin-3-ilpirazol y grupo 5-heterociclilamino-1-piridin-3-ilpirazol).

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo piridazin-2-ilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada

realización subgenérica dentro del grupo piridazin-2-ilsulfonilo de compuestos incluye el grupo piridazin-2-ilsulfonilo junto con cada uno de los grupos AR^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquiltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-ariltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroariltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterocicliltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo y grupo 5-heterociclilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo).

Los compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual X es CR^7 e Y es nitrógeno.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual X es nitrógeno e Y es CR^8.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual X es CR^7 e Y es CR^8, más preferiblemente en la cual R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) y halógeno, más preferiblemente halógeno y metilo.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los

que tienen la fórmula (I), en la cual R^1 es alquilo(C_1-C_6) (preferiblemente metilo) o -NH_2.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual A es -O-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual A es -S-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual A es >NR^4.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituidos, más preferiblemente en la cual dichos sustituyentes se seleccionan de alcoxi(C_1-C_6), amino, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9), y lo más preferible en la cual dichos sustituyentes incluyen cicloalquilo(C_3-C_{10}) o heterociclilo(C_1-C_9).

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxiiminilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9), formilo o ciano, más preferiblemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) o ciano, y lo más preferible hidrógeno, metilo, etilo o ciano.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^6 es amino, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, ciano o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes halógenos, más preferiblemente -CF_3 o -CHF_2.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos preferidos especificos de fórmula (I) son los siguientes:

2-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;

2-[5-(1-etilpropoxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-

metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluoro-4-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluoro-4-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-ciclohexilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído; y
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

Otros compuestos de fórmula I incluyen los siguientes:
2-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;

2-(5-ciclohexiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-(5-metoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-piridina;
2-(5-etoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-(5-propoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-piridina;
2-(5-butoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-(5-pentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-piridina;
2-(5-sec-butoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-aliloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclobutilmetoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(3-clorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(3-fluorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[3-trifluorometil-5-(3-trifluorometilbenciloxi)-pirazol-1-il]-piridina;
2-(5-benciloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(2-piridiloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(3-piridiloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(4-piridiloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[5-(naftalen-1-ilmetoxi)-3-

trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-iloximetil]-quinoleína;
5-metanosulfonil-2-[5-(4-metilbenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-[5-(4-clorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[5-(2-metilbenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-[5-(2-fluorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(2-clorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[5-(2-metoxibenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-ciclohexiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
4-(5-aliloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
4-(5-benciloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
5-isobutoxi-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentiloxi-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
2-(4-cloro-5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(4-cloro-5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluor-4-(4-formil-5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluor-4-(4-formil-5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
4-(4-cloro-5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-2-fluorobencensulfonamida;
4-(4-cloro-5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-2-

fluorobencensulfonamida;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-(5-isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;

1-[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metano-sulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metano-sulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-

pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-isopropilmetilamina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;

133

5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-

trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
isopropil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-metilamina;
ciclohexilmetil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
isopropil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-metilamina;
ciclohexilmetil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;

[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonil-

piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-isopropilmetilamina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;

[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-ciclohexilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-

138

trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;

ciclohexilmetil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
isopropil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(6-

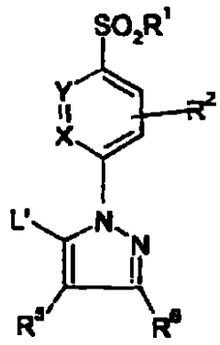
metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;

1-[1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
sec-butil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
sec-butil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
ciclohexilmetil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;

1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(4-metilciclohexilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(metoximetilmetilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-[(piridin-1-ilmetil)-amino]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(1-etilpropilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclobutilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(bencilmetilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol; y
[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol.

La presente invención trata de nuevos intermedios y procesos para utilizar los compuestos de fórmula

143
F



IV'

en la cual L' es -OH, -SH, halógeno o $-NHR^4$;

X es CR^7 o N;

Y es CR^8 o N;

R^1 es alquilo(C_1-C_6) o $-NH_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9);

en la cual cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$, $-CF_3$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterociclilo(C_1-C_9), ariloxi(C_6-C_{10}), heteroariloxi(C_1-C_9), cicloalcoxi(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9)-O-; en la cual cada uno de dichos sustituyentes arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con

uno a tres restos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$ y $-CF_3$; en la cual dicho resto o sustituyente amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos elementos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) opcionalmente sustituidos, y dichos elementos están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), $-OCF_3$ o $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^5 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, alcoximinilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-,

cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_2-C_9), heteroariloxi(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_2-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^6 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)-(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-

(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^7 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-,

148

[alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^8 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-,

[cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

y las sales de dichos compuestos.

La presente invención también trata de una composición farmacéutica (es decir, para uso veterinario y humano) para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis (incluyendo osteoartritis, enfermedad de las articulaciones degenerativa, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil y artritis reumatoide), fiebre (incluyendo fiebre reumática y fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer (como el cáncer de tumores sólidos, incluyendo cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; malignidades hematopoyéticas, incluyendo leucemias y linfomas; enfermedad de Hodgkin; anemia aplástica, cáncer de piel y poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales,

151

aterosclerosis (incluyendo ruptura de placas ateroscleróticas), anuerisma aórtico (incluyendo aneurisma aórtico abdominal y aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos (agudos y crónicos), trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluyendo dolor lumbar y cervical, dolor de cabeza y dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos (como psoriasis, eccema, escleroderma y dermatitis), miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluyendo la diabetes de tipo I y II, la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias (como SIDA en seres humanos y FLV, FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia* (como la enfermedad de Lyme, eriliquiosis), enfermedades protozoarias (como malaria, giardia, coccidia), trastornos reproductivos (preferiblemente en ganado), y choque séptico en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable que resulta eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también trata de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la inhibición selectiva de COX-2

en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende una cantidad eficaz para la inhibición selectiva de COX-2 de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención de un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis (incluyendo osteoartritis, enfermedad de las articulaciones degenerativa, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil y artritis reumatoide), fiebre (incluyendo fiebre reumática y fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer (como el cáncer de tumores sólidos, incluyendo cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; malignidades hematopoyéticas, incluyendo leucemias y linfomas; enfermedad de Hodgkin; anemia aplástica, cáncer de piel y poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluyendo ruptura de placas ateroscleróticas), anuerisma aórtico (incluyendo aneurisma aórtico abdominal y aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos (agudos y

crónicos), trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluyendo dolor lumbar y cervical, dolor de cabeza y dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos (como psoriasis, eccema, escleroderma y dermatitis), miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluyendo la diabetes de tipo I y II, la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias (como SIDA en seres humanos y FLV, FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia* (como la enfermedad de Lyme, eriliquiosis), enfermedades protozoarias (como malaria, giardia, coccidia), trastornos reproductivos (preferiblemente en ganado), y choque séptico en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, que resulta eficaz para tratar dicho trastorno.

La presente invención también trata de un método para tratar un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición selectiva de COX-2 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz para la inhibición selectiva de COX-2 de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también trata de un método o de 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 incluyendo un ser humano, gato, ganado o perro, en los cuales dichos procesos y enfermedades inflamatorios se definen como aparece anteriormente, y dicho compuesto inhibitorio se usa junto con uno o más principios terapéuticamente activos, bajo las siguientes condiciones:

A) cuando una articulación se ha inflamado gravemente, y también se ha sido infectada al mismo tiempo por bacterias, hongos, protozoos y/o virus, dicho compuesto inhibitorio se administra junto con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios y/o antivíricos;

B) cuando se desea un tratamiento múltiple del dolor y la inflamación, dicho compuesto inhibitorio se administra junto con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo formado esencialmente de:

(1) NSAID;

(2) antagonistas del receptor H^1;

(3) antagonistas del receptor de quinina-B^1 y -B^2;

(4) inhibidores de prostaglandinas seleccionados del grupo formado por antagonistas del receptor de PGD, PGF, PGI_2 y PGE;

(5) inhibidores del tromboxano A_2 (TXA_2);

(6) inhibidores de la 5-, 12- y 15-lipooxigenasa;

(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 hidrófilos;

(10) agentes inmunosupresores seleccionados de un grupo formado por ciclosporina, azatioprina y metotrexato;

(11) glucocorticoides antiinflamatorios;

(12) penicilalmina;

(13) hidroxicloroquina;

(14) agentes antigota, incluyendo colchicina; inhibidores de la xantina-oxidasa, incluyendo alopurinol; y

agentes uricosúricos seleccionados de probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona;

C) cuando se están tratando síndromes, síntomas y trastornos de enfermedades que se encuentran en mamíferos geriátricos, dicho compuesto inhibitorio se administra junto con uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo formado esencialmente por:

(1) agentes terapéuticos cognitivos para contrarrestar la pérdida y deterioro de la memoria;

(2) fármacos antihipertensores y otros fármacos cardiovasculares, que se pretende que contrarresten las consecuencias de la aterosclerosis, la hipertensión, la isquemia miocárdica, la angina, la insuficiencia cardiaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados del grupo formado por:

a. diuréticos;

b. vasodilatadores;

c. antagonistas del receptor β-adrenérgico;

d. inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina-II (inhibidores de ACE), solos u opcionalmente junto con inhibidores de la endopeptidasa neutra;

e. antagonistas del receptor de la angiotensina II;

f. inhibidores de la renina;

g. bloqueantes del canal de calcio;

h. agentes simpatolíticos;

i. agonistas α_2-adrenérgicos;

j. antagonistas del receptor α-adrenérgico; e

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

(3) agentes antineoplásicos seleccionados de:

a. fármacos antimitóticos seleccionados de:

i. vinca-alcaloides seleccionados de:

[1] vinblastina; y

[2] vincristina;

(4) secretagogos de la hormona del crecimiento;

(5) analgésicos potentes;

(6) anestésicos locales y sistémicos; y

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

La expresión "tratar", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a revertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o afección al cual se aplica la expresión, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. La expresión "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, hace referencia al acto de tratar, y "tratar" se define inmediatamente arriba.

La expresión "ganado", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cuadrúpedos domesticados, que incluyen los que se crían por su carne y por diversos subproductos, por ejemplo, un animal bovino incluyendo el 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*, las cabras domésticas y otros miembros del género *Capra*; cuadrúpedos domesticados que se crían para labores especializadas, como su uso como bestia de carga, por ejemplo un animal equino incluyendo los caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género *Equus*, o su uso para labores de rastreo y guardia, por ejemplo un animal canino incluyendo los perros domésticos y otros miembros del género *Canis*; y cuadrúpedos domesticados que se crían principalmente para fines recreativos, por ejemplo miembros del género *Equus* y *Canis*, así como un animal felino incluyendo los gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género *Felis*.

La expresión "animales de compañía", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a gatos y perros. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "perro(s)" denota cualquier miembro de la especie *Canis familiaris*, de la cual hay un gran número de razas diferentes. Aunque las determinaciones en el laboratorio de la actividad biológica se hayan llevado a cabo con una raza concreta, se contempla que los compuestos inhibitorios de la presente invención sean útiles para tratar el dolor y la inflamación en cualquiera de

estas numerosas razas. Los perros representan una clase particularmente preferida de pacientes, porque es sabido que son muy susceptibles a procesos inflamatorios crónicos, como la osteoartritis y la enfermedad de articulación degenerativa, que en perros a menudo es producto de una diversidad de enfermedades del desarrollo, por ejemplo displasia de cadera y osteocondrosis, así como de lesiones traumáticas en las articulaciones. Los NSAID convencionales, si se utilizan en terapia canina, presentan un potencial para producir reacciones gastrointestinales adversas graves y otras reacciones adversas, incluyendo toxicidad renal y hepática. Los efectos gastrointestinales, como ulceraciones simples o múltiples, incluyendo la perforación y la hemorragia del esófago, estómago, duodeno o intestino delgado o grueso, normalmente son debilitantes pero también pueden ser graves o incluso mortales.

La expresión "tratar trastornos reproductivos (preferiblemente en ganado)", tal como se utiliza en la presente, hace referencia al uso de inhibidores de COX-2 de la invención en mamíferos, preferiblemente ganado (ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras o caballos), durante el ciclo del estro, para controlar la aparición del estro mediante el bloqueo de la señal uterina para la lisis del cuerpo amarillo luteínico, es decir, las prostaglandinas de la serie F, y después eliminar la inhibición cuando se desea la aparición del estro. Hay casos en los que resulta útil controlar o sincronizar el momento del estro, en especial cuando se va a llevar a cabo una inseminación artificial o una transferencia de embriones. Este uso también incluye mejorar la tasa de supervivencia de los embriones en ganado gestante. El bloqueo de la liberación de prostaglandinas de la serie F puede ejercer varias acciones beneficiosas, incluyendo la reducción de las contracciones uterinas, la mejora del flujo sanguíneo uteroplacental, el apoyo del reconocimiento de la gestación, y el retraso de la lisis del cuerpo amarillo luteínico en el momento en que habría aparecido el estro si el animal no se hubiera quedado preñado (alrededor del día 21 de la

gestación). Este tratamiento también abroga los efectos del estrés en la reproducción. Por ejemplo, las reducciones en la fertilidad provocadas por un calor excesivo, un balance energético negativo y otras tensiones que tienen un componente mediado por COX-2, como el aborto inducido por estrés como el calor, el transporte, juntar al animal con otros animales, las palpaciones, las infecciones, etc.. Este tratamiento también es útil para controlar el momento del parto, que viene acompañado por una liberación de prostaglandinas de la serie F que conducen a la lisis del cuerpo amarillo luteínico. La inhibición de COX-2 bloquea la aparición del parto prematuro en ganado, permitiendo que el vástago tenga tiempo de madurar antes del nacimiento. También hay casos en los que el control del momento del parto resulta una herramienta útil para la gestión de animales preñados.

La presente invención también incluye compuestos marcados de modo isotópico, que son idénticos a los que aparecen en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{16}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 dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos, se encuentran dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados de modo isotópico de la presente invención, por ejemplo los que llevan incorporados isótopos radiactivos como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución en tejidos del sustrato y/o del fármaco. Los isótopos tritiados, es decir ^{3}H, y el carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, una

sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas y de diagnóstico, como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados de modo isotópico de fórmula I de esta invención y sus profármacos en general pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, mediante la sustitución de un reactivo no marcado de forma isotópica por un reactivo marcado de forma isotópica que puede adquirirse con facilidad.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I. Esta invención también incluye métodos para tratar o prevenir trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la inhibición selectiva de COX-2, que comprenden administrar profármacos de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxi, éster de ácido carboxílico, sulfonamida o carboxílico libres (en especial alquilo-NH-, arilo-NH-, heteroarilo-NH-, heterociclilo-NH-, cicloalquilo-NH-, alquilo-S- y alquilo-(S=O)-) pueden convertirse en profármacos (como alquilaril-N-, arilheteroarilo-N-, arilheterociclilo-N-, arilcicloalquilo-N-, etc. (es decir, la disustitución de "N")). Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos, están unidos de modo covalente mediante enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos que aparecen en la naturaleza, que habitualmente se indican con 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 carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos de modo covalente a los sustituyentes anteriores de fórmula I, a través de la cadena lateral del profármaco de carbono carbonilo. Los profármacos también incluyen grupos metabólicamente lábiles, como éteres, acetatos, mercaptanos y sulfóxidos.

El que trabaja en la técnica apreciará que los compuestos de la invención resultan útiles para tratar una diversidad de enfermedades. El que trabaja en la técnica también apreciará que cuando se utilizan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, éstos pueden combinarse con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes como los inhibidores de TNF-α, como anticuerpos monoclonales anti-TNF y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (como Enbrel^{R}), metotrexato en dosis bajas, lefunimida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse junto con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser utilizados junto con los compuestos de la invención incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales (en lo sucesivo NSAID) como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina, inhibidores de COX-2 como celecoxib y rofecoxib, analgésicos y terapias intraarticulares como costicosteroides y ácidos hialurónicos como hialgano y sinvisc.

El principio activo de la presente invención puede administrarse junto con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados

del grupo formado esencialmente por las clases de estos inhibidores, y sus ejemplos incluyen inhibidores de la metaloproteinasa de matriz, inhibidores de la agrecanasa, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de la liberación y procesamiento de IL-1, ra IL-1, antagonistas del receptor H^1; antagonistas del receptor B^1 y B^2 de quinina; inhibidores de las prostaglandinas como antagonistas del receptor de PGD, PGF, PGI^2 y PGE; inhibidores del tromboxano A_2 (TXA2); inhibidores de la 5- y 12-lipooxigenasa; 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 hidrófilos; agentes inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina, azatioprina y metotrexato; glucocorticoides antiinflamatorios; penicilalmina; hidroxicloroquina; agentes antigota, por ejemplo colchicina, inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo alopurinol, y agentes uricosúricos, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con agentes anticancerosos como endostatina y angiostatina, o fármacos citotóxicos como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxótero y alcaloides, como vincristina, y antimetabolitos como metotrexato.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con fármacos antihipertensores y otros fármacos cardiovasculares que se pretende que contrarresten las consecuencias de la aterosclerosis, incluyendo la hipertensión, la isquemia miocárdica, incluyendo la angina, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados de vasodilatadores como hidralazina, antagonistas del receptor β-adrenérgico como propranolol, bloqueantes del canal de calcio como nifedipina, agonistas α_2-adrenérgicos como clonidina, antagonistas del receptor α-adrenérgico como prazosina, e
inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (antihipercolesterolémicos) como lovastatina o atorvastatina.

162

El principio activo de la presente invención también puede administrarse junto con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivíricos o similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con agentes del SNC como antidepresivos (como sertralina), fármacos anti-Parkinson (como L-dopa, requip, mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP 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 óxido nítrico-sintasa neuronal), agonistas de 5-HT_{1D} como sumatriptano, elitriptano, rizatriptano y zolmitriptano, y fármacos anti-Alzheimer como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina y metrifonato.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con agentes de la osteoporosis como roloxifeno, lasofoxifeno, droloxifeno o fosomax, y agentes inmunosupresores como FK-506 y rapamicina.

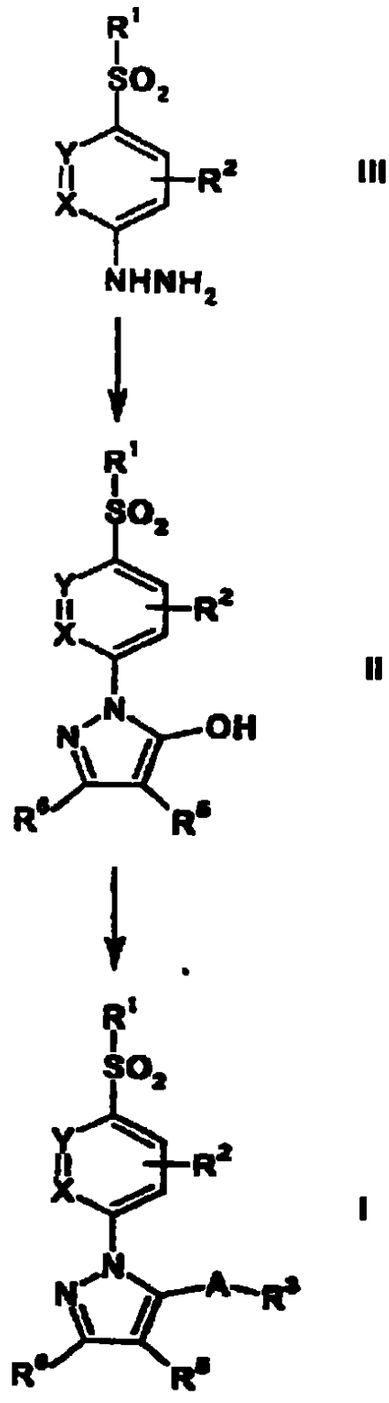
La presente invención trata de una formulación de los principios activos de la presente invención, por sí solos o con uno o más agentes terapéuticos que forman la combinación deseada, incluyendo cuando estos fármacos diferentes tienen diversas semividas, mediante la creación de formas de liberación controlada de dichos fármacos con diversos tiempos de liberación, con lo que se logra una dosificación relativamente uniforme; o en caso de pacientes no humanos, una forma de dosificación en el pienso medicada, en la cual dichos fármacos utilizados juntos están presentes mezclados en dicha composición de pienso. Según la presente invención, se proporciona además la coadministración, en la cual se logra la combinación de fármacos mediante la administración simultánea de dichos fármacos que se van a suministrar juntos; incluyendo la coadministración por medio de diferentes formas de dosificación y vías de administración; el uso de combinaciones según programas de dosificación diferentes pero regulares y continuos, con lo cual se

mantienen los niveles plasmáticos deseados de dichos fármacos implicados en el paciente que se está tratando, aunque los fármacos individuales que forman dicha combinación no se administren a dicho paciente de modo simultáneo.

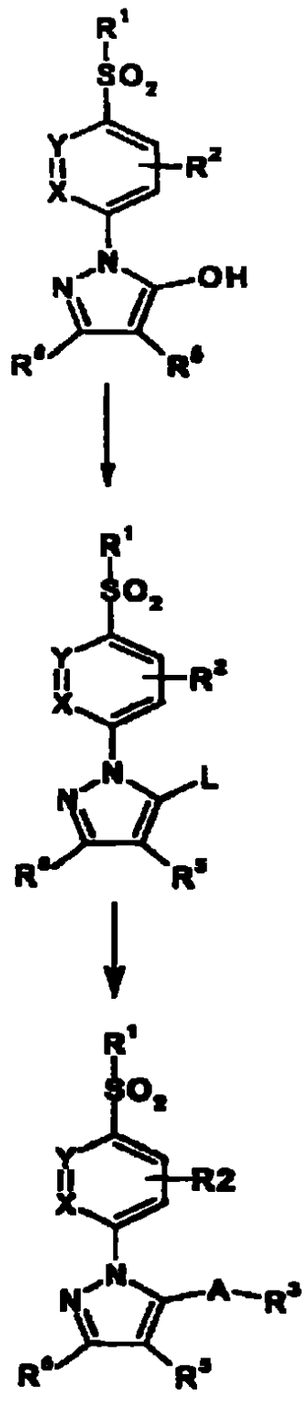
Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los siguientes esquemas de reacción y análisis. A menos que se indique lo contrario, de R^1 a R^6, X, Y e A en los esquemas de reacción y el análisis que sigue, son como se han definido anteriormente.

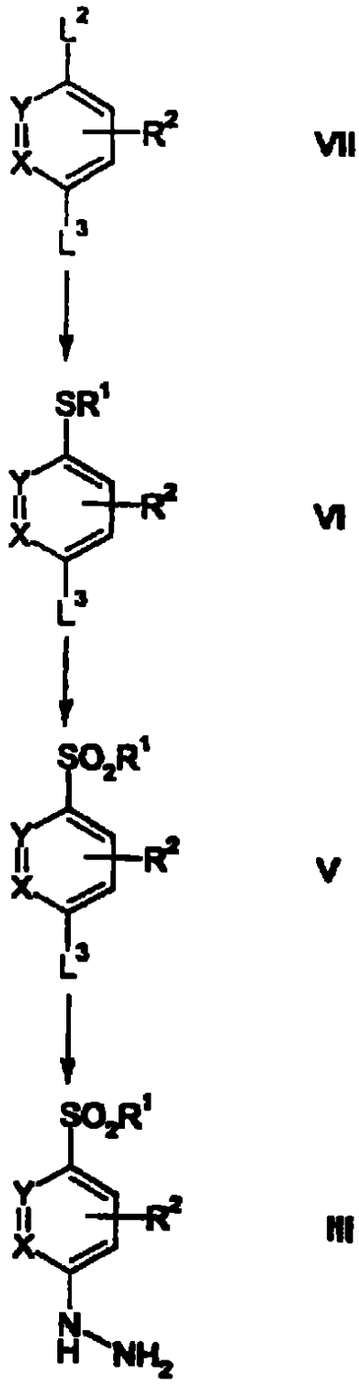
ESQUEMA 1


R1
SO2
Y
X
R2
NHNH2
III
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
OH
R6
R5
II
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
A
R3
R6
R5
I

ESQUEMA 2

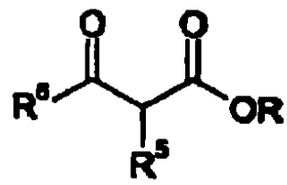

R1
SO2
Y
X
R2
N
N
OH
R4
R5
II
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
L
R4
R5
IV
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
A
R3
R4
R5
I

ESQUEMA 3



El esquema 1 ilustra un método para sintetizar compuestos de fórmula I, en el cual "A" es -O-, y R^3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) o heterociclilo(C_1-C_6). Haciendo referencia al esquema 1, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula II mediante una reacción con un compuesto de fórmula R^3L, en la cual L es un grupo saliente, en presencia de una base en un disolvente adecuado. Los grupos salientes adecuados incluyen haluros, como cloruro o bromuro, o ésteres o equivalentes de ésteres. Los ejemplos de compuestos de fórmula R^3L incluyen halógenos, ésteres o equivalentes de ésteres (como acilimidazol y dialquilamida), preferiblemente halógenos, ésteres y acilimidazol. También puede añadirse yoduro de potasio a la mezcla de reacción. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio y trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMSO, DMF, THF, dioxano y acetonitrilo. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, durante un periodo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula III mediante una reacción con un compuesto de fórmula



en la cual R es alquilo(C_1-C_6), como el éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutírico, en un disolvente adecuado bajo condiciones ácidas, neutras o básicas. Los disolventes adecuados incluyen metanol, DMF, DMSO, agua o una mezcla de éstos. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Esta reacción en general se lleva a cabo a una

temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, durante un periodo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula III están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos muy conocidos por los que trabajan en la técnica, o según el esquema 3. Los compuestos de fórmula III pueden prepararse mediante el método descrito en Vavrina et al., Collection Czechoslov. Chem. Commun., vol. 37, 1721 (1972), y que se incorpora a la presente como referencia. El regioisómero de pirazol (Ia') también puede prepararse a partir de la correspondiente 1,3-dicetona y heteroarilhidrazina, según otros métodos muy conocidos en la técnica.

El esquema 2 hace referencia a una preparación alternativa de los compuestos de fórmula I. Haciendo referencia al esquema 2, los compuestos de fórmula I se preparan a partir de los compuestos de fórmula IV, en la cual L es un grupo saliente como cloruro o bromuro, mediante reacción con un compuesto de fórmula R^3AH, en presencia de una base y un disolvente polar. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio y trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, como etanol, metanol, propanol o butanol; sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamina (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol, más preferiblemente etanol. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula IV se preparan a partir de los compuestos de fórmula II mediante una reacción con un reactivo halogenante en un disolvente polar. Los reactivos halogenantes adecuados incluyen cloruro de oxalilo, $POCl_3$, $POBr_3$, $SOCl_2$ o PCl_5, preferiblemente $POCl_3$. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-

dimetilacetamina (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente DMF. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente polar, durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Los compuestos de fórmula II se preparan según los métodos del esquema 1.

El esquema 3 hace referencia a la preparación de los compuestos de fórmula III, que son los intermedios utilizados en el esquema 1. Haciendo referencia al esquema 3, los compuestos de fórmula III se preparan a partir de los compuestos de fórmula V, mediante reacción con hidrazina en presencia de un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, como etanol, metanol, propanol o butanol; sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamina (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol, más preferiblemente etanol. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente polar. Preferiblemente, el producto se aisla como una sal, como la sal hidrocloruro.

El compuesto de fórmula V se prepara a partir de un compuesto de fórmula VI mediante una reacción con un reactivo oxidante en presencia de un disolvente. Los oxidantes adecuados incluyen ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, perborato de sodio u Oxone^{R} (se prefiere Oxone^{R}). Los disolventes o mezclas de disolventes adecuados incluyen metanol-agua, dioxano-agua, tetrahidrofurano-agua, cloruro de metileno o cloroformo, preferiblemente metanol-agua. Las temperaturas adecuadas para la reacción mencionada varían desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente la temperatura puede variar desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C (es decir, la temperatura ambiente). La reacción se completa en

aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente en aproximadamente 16 horas.

El compuesto de fórmula VI se prepara a partir de un compuesto de fórmula VII mediante una reacción con un disulfuro o alquiltiosulfonato de metilo de fórmula R^1S-L, en la cual L es alquiltio o metilsulfonato, en presencia o ausencia de una base en un disolvente polar. Las bases adecuadas incluyen alquil-litio, como n-butil-litio, y los disolventes adecuados incluyen éter, benceno y THF. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -78°C a 0°C, durante aproximadamente 1 a 8 horas.

Los compuestos de fórmula VII están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos muy conocidos por los que trabajan en la técnica.

A menos que se indique lo contrario, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. En general, las reacciones se llevarán a cabo a una presión desde aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a la presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de formula I que son de naturaleza básica, son capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque estas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo resulta 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 convertir ésta simplemente en el compuesto de base libre mediante un tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan con facilidad mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente de un ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un

disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa 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 básicos de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos de fórmula I que también son de naturaleza ácida, por ejemplo, cuando R^2, R^4, R^5 o R^6 incluyen un resto -COOH, tetrazol u otro resto ácido, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de estas sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, y en particular las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos en la presente. Estas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.. Estas sales pueden prepararse con facilidad tratando los correspondientes compuestos ácidos con una disolución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporar la disolución resultante hasta la sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando disoluciones de alcanoles inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y

después evaporar la disolución resultante hasta la sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquier caso, se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar la finalización de la reacción y el máximo rendimiento del producto.

MÉTODO PARA ENSAYAR LAS ACTIVIDADES BIOLÓGICAS

La actividad de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se demostró mediante los siguientes ensayos:

Ensayos in vitro en seres humanos

Ensayo COX-1 basado en células humanas

Se diluyó sangre periférica humana obtenida de voluntarios sanos hasta un volumen 1/10 con una disolución 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 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Las plaquetas entonces se lavaron con tampón para plaquetas (tampón Hanks (exento de Ca) que contenía BSA al 0,2% y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas lavadas humanas (PLV) se suspendieron en tampón para plaquetas a una concentración de $2,85 \times 10^8$ células/ml, y se almacenaron a temperatura ambiente hasta su utilización. La suspensión de PLV (partes alícuotas de 70 µl, final $2,0 \times 10^7$ células/ml) se colocó en una placa con fondo en U de 96 pocillos, y se añadieron partes alícuotas de 10 µl de cloruro de calcio 12,6 mM. Las plaquetas se incubaron con A23187 (final 10 µM, Sigma) con el 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 mediante la adición de EDTA (final 7,7 mM), y se cuantificó TxB2 en el sobrenadante utilizando un kit de radioinmunoensayo (Amersham) según 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 *et al.*, *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Células endoteliales de vena umbilical

humana confluentes (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo plano de 96 pocillos se lavaron con 80 ml de RPMI1640 que contenía FBS al 2%, y se incubaron con hIL-1β (concentración final 300U/ml, R&D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después de lavar, las HUVEC activadas se incubaron con el compuesto de ensayo (concentración final 0,1 nM-1 μM) 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 Hanks que contenía BSA al 0,2%, Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. Se cuantificó 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, el metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante utilizando un método de radioinmunoensayo (anticuerpo, Preseptive Diagnostics, SPA, Amersham).

Ensayos caninos in vitro

Los siguientes ensayo de COX-1 y COX-2 basados en células caninas se han publicado en 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.

Protocolo para la evaluación de la actividad COX-1 canina

Los compuestos fármacos de ensayo se solubilizaron y diluyeron el día anterior al ensayo con 0,1 ml de DMSO/9,9 ml de disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS), y se almacenaron durante la noche a 4°C. El día 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 la temperatura ambiente, y el plasma rico en plaquetas resultante entonces se trasladó a un nuevo tubo para llevar a cabo otros procedimientos. Las plaquestas se lavaron mediante centrifugación a 1500 x g durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Las plaquetas se lavaron con tampón de Hanks que incluía tampón para plaquetas (exento de Ca) con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,2% y HEPES 20 mM. Las muestras de plaquetas entonces se ajustaron a $1,5 \times 10^7$ ml, después de lo cual se añadió 50 μl de ionóforo de calcio (A23187) junto con

174
#2

una disolución de cloruro de calcio, a 50 µl de la dilución del compuesto fármaco de ensayo en placas, para producir unas concentraciones finales de A23187 1,7 µM y Ca 1,26 mM. Entonces se añadió 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 mediante la adición de 20 µl de EDTA 77 mM. Las placas entonces se centrifugaron a 2000 x g durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual se ensayó 50 µl del sobrenadante para detectar tromboxano B_2 (TXB_2) mediante un inmunoensayo de enzimas (EIA). Se calcularon los pg/ml de TXB_2 a partir de la línea patrón incluida en cada placa, a partir de lo cual fue posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-1 y los valores CI_{50} para los compuestos fármacos de ensayo.

Protocolo para la evaluación de la actividad COX-2 canina

Se utilizó una línea celular de histiocitoma (parecida a los macrófagos) canina de la American Type Culture Collection, denominada DH82, para establecer el protocolo para evaluar la actividad de inhibición de COX-2 de diversos compuestos fármacos de ensayo. Se añadió a matraces de estas células 10 µg/ml de LPS, después de lo cual los matraces de cultivo se incubaron durante la noche. En el ensayo de COX-2, se utilizaron las mismas diluciones de los compuestos fármacos de ensayo que las descritas anteriormente para el protocolo de COX-1, y se prepararon el día anterior al ensayo. Las células se recogieron de los matraces de cultivo mediante rascado, y después se lavaron con medio de Eagle mínimo (MEM) combinado con suero bovino fetal al 1%, se centrifugaron a 1500 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 le añadieron 50 µl de ácido araquidónico en MEM, para producir una concentración final de $1,6 \times 10^5$ células/ml. Las suspensiones de muestras de ensayo se incubaron durante 1 hora y después se centrifugaron a 1000 rpm durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual se

trasladaron partes alícuotas de 50 µl de cada muestra de fármaco de ensayo a placas EIA. El EIA se llevó a cabo para la prostaglandina E_2 (PGE_2), y se calculó la concentración en pg/ml de PGE_2 a partir de la línea patrón incluida en cada placa. A partir de estos datos es posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-2 y los valores CI_{50} para los compuestos fármacos de ensayo. Se llevaron a cabo investigaciones repetidas de la inhibición de COX-1 y COX-2 a lo largo de varios meses. Los resultados se promediaron y se calculó una única proporción COX-1:COX-2.

Los ensayos de sangre completa para COX-1 y COX-2 son conocidos en la técnica, como los métodos descritos en 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). Estos métodos pueden aplicarse con sangre felina, canina o humana, según sea necesario.

Ensayos *in vivo*

Edema de pata inducido por carragenano en ratas

Se dejaron en ayunas durante la noche ratas Sprague-Dawley macho (5 semanas, Charles River, Japón). Se dibujó una línea utilizando un rotulador por encima del tobillo en la pata trasera derecha, y se midió el volumen de la pata (V0) mediante el desplazamiento del agua utilizando un pletismómetro (Muromachi). Los animales recibieron por vía oral vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%), o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 g de peso corporal). Una hora después, los animales se inyectaron por vía transdérmica con λ-carragenano (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en disolución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975), y tres horas después se midió el volumen de la pata (V3) y se calculó el aumento del volumen (V3-V0). Puesto que la máxima inhibición que se logra con los NSAID convencionales es de 60-70%, se calcularon los valores DE_{30}.

Ulceración gástrica en ratas

Se evaluó la ulcerogenicidad gástrica del compuesto de ensayo mediante una modificación del método convencional (Ezer *et al., J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655, 1976; Cashin *et al., J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330-336, 1977). Ratas Sprague-Dawley macho (5 semanas, Charles River, Japón), en ayunas durante la noche, tomaron por vía oral un vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%), o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 g de peso corporal). Seis horas después, los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical. Se retiraron los estómagos y se inflaron con una disolución de formaldehído al 1% (10 ml). Los estómagos se abrieron mediante un corte a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que mostraron al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluyendo la equimosis), se calculó la incidencia de la ulceración. Durante el experimento, los animales no tuvieron acceso a agua o alimentos.

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

La potencia inhibitoria *in vivo* de un compuesto de ensayo contra la actividad COX-1 y COX-2 puede evaluarse utilizando un procedimiento *ex vivo* en sangre completa canina. Tres perros recibieron una dosificación de 5 mg/kg del compuesto de ensayo, administrado mediante sonda oral en vehículo de hipromelosa al 0,5%, y tres perros se dejaron sin tratar. Se recogió una muestra de sangre en la hora cero de todos los perros del estudio antes de la dosificación, seguida de una recogida de muestras de sangre 2 y 8 horas después de la dosificación. Se prepararon tubos de ensayo que contenían 2 µl de (A) el ionóforo de calcio A23187 que produce una concentración final de 50 µM, que estimula la producción de tromboxano B_2 (TXB_2) para la determinación de la actividad COX-1; o (B) lipopolisacárido (LPS) que produce una concentración final de 10 µg/ml, que estimula la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2), para la determinación de la actividad COX-2. Se utilizaron tubos de ensayo con vehículo sin estimular como controles. Se añadió una muestra

de sangre de 500 µl a cada uno de los tubos de ensayo descritos con anterioridad, después de lo cual se incubaron a 37°C durante una hora en el caso de los tubos de ensayo que contienen el ionóforo de calcio, y durante la noche en el caso de los tubos de ensayo que contienen LPS. Después de la incubación, se añadió 10 µl de EDTA para producir una concentración final de 0,3%, con el fin de evitar la coagulación del plasma, que a veces se produce después de descongelar muestras de plasma congeladas. Las muestras incubadas se centrifugaron a 4°C, y la muestra de plasma resultante de aproximadamente 200 µl se recogió y se almacenó a -20°C en placas de 96 pocillos de polipropileno. Con el fin de determinar los puntos finales para este estudio, se utilizaron kits de inmunoensayo de enzimas (EIA) obtenidos en Cayman, para medir la producción de TXB_2 y PGE_2, utilizando el principio de unión competitiva del marcador a un anticuerpo y la determinación del punto final mediante colorimetría. Las muestras de plasma se diluyeron hasta aproximadamente el intervalo de las cantidades patrón que se suministrarían en un kit de ensayo de diagnóstico o de investigación, es decir, 1/500 para TXB_2 y 1/750 para PGE_2.

Análisis de los datos

Se utilizaron los paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Cencepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con el compuesto de ensayo y el grupo control se analizaron utilizando ANOVA. Los valores CI_{50} (DE_{30}) se calcularon a partir de la ecuación para la línea de regresión lineal logarítmica de la concentración (dosis) frente al porcentaje de inhibición.

La mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo descritos a continuación se ensayaron mediante al menos uno de los métodos descritos anteriormente, y mostraron unos valores CI_{50} desde 0,001 µM a 3 µM, con respecto a la inhibición de COX-2 en los ensayos caninos y humanos.

La selectividad de COX-2 puede determinarse mediante

una proporción, en términos del valor de CI_{50} de la inhibición de COX-1 frente a la inhibición de COX-2. En general, puede decirse que un compuesto que muestra una proporción de inhibición COX-2/COX-1 mayor que 5, tiene una buena selectividad de COX-2.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, anal, bucal o tópica a los mamíferos (incluyendo seres humanos, perros, gatos, caballos y ganado).

En general, estos compuestos se administran de modo más deseable a los seres humanos en una dosis que varían desde 0,01 mg a 100 mg por kg de peso corporal diarios, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso, sexo y estado del sujeto que se está tratando, del estado de enfermedad que se está tratando y la vía de administración concreta elegida. Sin embargo, un nivel de dosificación que se encuentra en el intervalo desde 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal diario, en dosificaciones únicas o divididas, se emplea de modo más deseable en los seres humanos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad.

Estos compuesto se administran de modo más deseable 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 diarios, que varía desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20,0 mg/kg/día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 12,0 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10,0 mg/kg/día, y lo más preferible desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 8,0 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por sí solos o junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, mediante cualquiera de las vías previamente indicadas, y esta administración puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Más en concreto, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en

179

una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables inertes en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Estos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc.. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse de modo apropiado. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en estas formas de dosificación a unos niveles de concentración que varían desde 5% a 70% en peso, preferiblemente desde 10% a 50% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dipotasio y glicina, junto con diversos disgregantes como almidón y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo resultan muy útiles para formar comprimidos los agentes lubricantes, como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el principio activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, y si se desea también con agentes emulsionantes y/o suspensores, junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de éstos.

Una composición preferida para perros comprende una forma de dosificación peroral líquida ingerible, seleccionada del grupo formado por una disolución, suspensión, emulsión, emulsión inversa, elixir, extracto, tintura y concentrado, que se añade opcionalmente al agua que bebe el perro que se está tratando. Cualquiera de estas formas de dosificación líquidas, cuando se formula según los métodos muy conocidos en la técnica, puede administrarse directamente al perro que se está tratando, o puede añadirse al agua que bebe el perro que se está tratando. Por otra parte, la forma líquida concentrada se formula para ser añadida primero a una cantidad dada de agua, de la cual puede extraerse una cantidad alícuota para la administración directa al perro, o para la adición al agua que bebe el perro.

Una composición preferida suministra una liberación retardada, sostenida y/o controlada de dicho inhibidor de COX-2 selectivo antiinflamatorio. Estas composiciones preferidas incluyen todas las formas de dosificación que producen ≥80% de inhibición de la actividad de la isoenzima COX-2, y dan como resultado una concentración plasmática de dicho inhibidor de al menos 3 veces más que la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; aún más preferiblemente durante al menos 16 horas; todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas; y lo más preferible durante al menos 24 horas. Preferiblemente, incluidas dentro de las formas de dosificación descritas anteriormente, se encuentran las que producen ≥80% de inhibición de la actividad de la isoenzima COX-2, y dan como resultado una concentración plasmática de dicho inhibidor de al menos 5 veces más que la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, aún más preferiblemente durante al menos 20 horas, y lo más preferible durante al menos 24 horas. Más preferiblemente, se incluyen las formas de dosificación descritas anteriormente que producen ≥90% de inhibición de la actividad de la

isoenzima COX-2, y dan como resultado una concentración plasmática de dicho inhibidor de al menos 5 veces más que la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, aún más preferiblemente durante al menos al menos 20 horas, y lo más preferible durante al menos 24 horas.

Para la administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete, o en propileglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deben estar tamponadas de modo adecuado (preferiblemente pH>8) si fuera necesario, y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas disoluciones acuosas resultan adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas resultan adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles se lleva a cabo con facilidad mediante técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica. Además, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica cuando se tratan trastornos inflamatorios de la piel, y esto se lleva a cabo preferiblemente mediante cremas, gelatinas, geles, pastas, ungüentos y similares, según la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal del ingrediente activo. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente (por ejemplo, 10°C a 32°C), pero líquido a la temperatura rectal, y se fundirá en el recto o la vagina para liberar el principio activo. Estos materiales son polietilenglicoles, mantequilla de cacao, supositorios y cera.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de una

manera convencional.

Para la administración transdérmica, pueden prepararse parches transdérmicos según la tecnología de administración de fármacos conocida, y aplicarse a la piel de un mamífero, preferiblemente un ser humano o un perro, que va a ser tratado, después de lo cual el principio activo, debido a sus características de solubilidad formuladas, migra a través de la epidermis y hacia el interior de las capas dérmicas de la piel, donde se incorpora como parte de la circulación general, y en último término proporciona una distribución sistémica del principio activo a lo largo de un periodo de tiempo extenso y deseado. También se incluyen implantes que se colocan 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. Este implante se formula según principios y materiales bien conocidos, que se emplean habitualmente en esta tecnología de administración, y pueden prepararse de tal forma que suministran una liberación controlada, sostenida y/o retardada del principio activo hacia la circulación sistémica del paciente. Estos implantes subepidérmicos (subcuticulares) proporcionan la misma facilidad de instalación y eficacia de administración que los parches transdérmicos, pero sin la limitación de ser sometidos a una degradación, daño o retirada accidental, como consecuencia de estar expuestos sobre 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 se encuentran 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 sólo con fines ilustrativos, y no pretenden restringir el alcance de la presente invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes

ejemplos no limitantes, en los que a menos que se indique lo contrario: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio bajo presión reducida con un baño de hasta 60°C; las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC), y los tiempos de reacción se incluyen sólo como ilustración; los puntos de fusión (p.f.) están sin corregir (el polimorfismo puede dar como resultado diferentes puntos de fusión); se aseguró la estructura y pureza de todos los compuestos aislados mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas prerrevestidas de gel de sílice Merck 60 F-254), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN) o espectroscopía de infrarrojos (IR). Los datos de IR se obtuvieron en un FTIR 8200 (espectrómetro SHIMAZU). Los rendimientos aparecen sólo como ilustración. La cromatografía de resolución rápida se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 (malla ASTM 230-400). Los datos espectrales de masa de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de la cromatografía líquida se recogieron en un detector selectivo de masas/cromatografía líquida (LC/MCD) Hewlett Packard 1100. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Luna C-18 con dimensiones de 3,0 x 150 mm. El caudal era de 0,425 ml/minuto, con 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 espectrómetro de masas es la electronebulización a presión atmosférica en el modo de ion positivo, con un voltaje del fragmentor de 50 voltios. Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) utilizando cloroformo deuterado (99,8% D), metanol (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente, a menos que se indique lo contrario, con relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales utilizadas son: s = singulete, d

= doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, a = 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-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina

Se disolvió 2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ol (616 mg) en dimetilformamida (DMF) (7,5 ml), seguido de la adición de carbonato de potasio (K_2CO_3) (1,1 g) y yoduro de isopropilo (510 mg). La mezcla de reacción entonces se agitó a 75°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de una disolución de acetato de etilo:benceno 2:1. La capa orgánica se lavó con una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N (50 ml), se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante recristalización en 10 ml de isooctano:diclorometano 2:1, para producir el compuesto del título (308 mg).

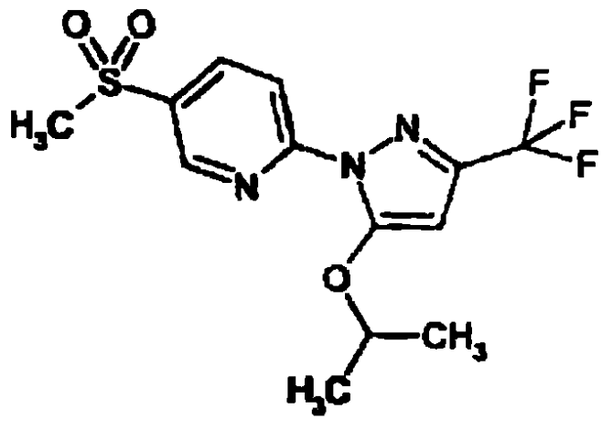
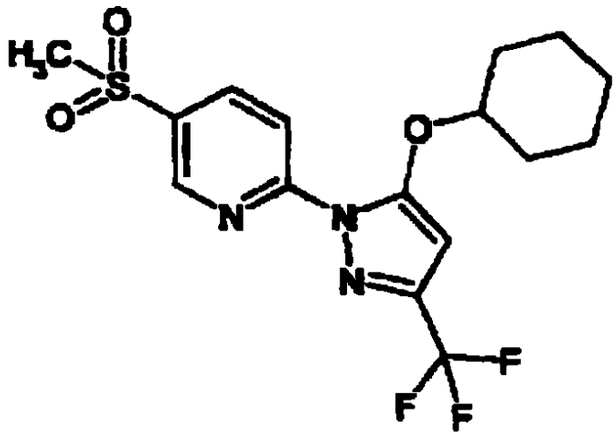
Los compuestos de la tabla 1 se prepararon según el método del ejemplo 1, sustituyendo el haluro de alquilo o cicloalquilo apropiado.

Los compuestos de los ejemplos 3-13 y 17-24 se prepararon utilizando el yoduro de alquilo o cicloalquilo, y el tiempo de reacción es desde 1,5 horas a aproximadamente 24 horas.

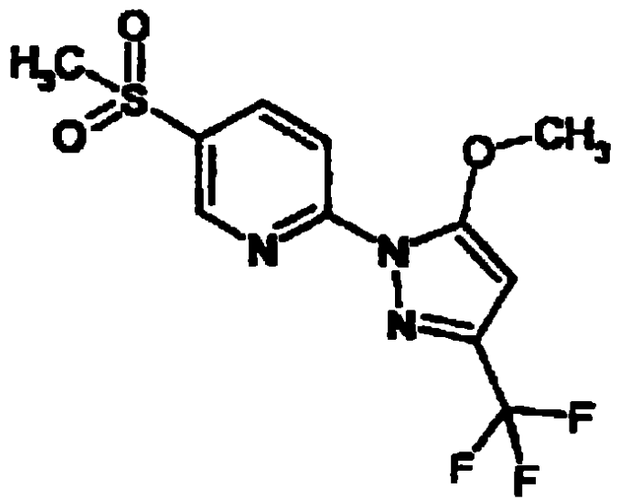
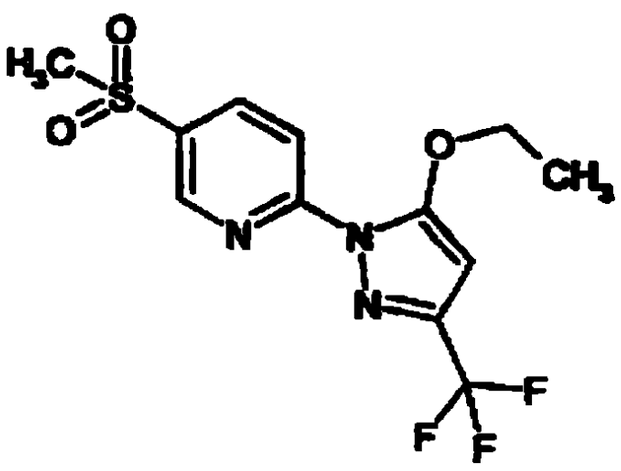
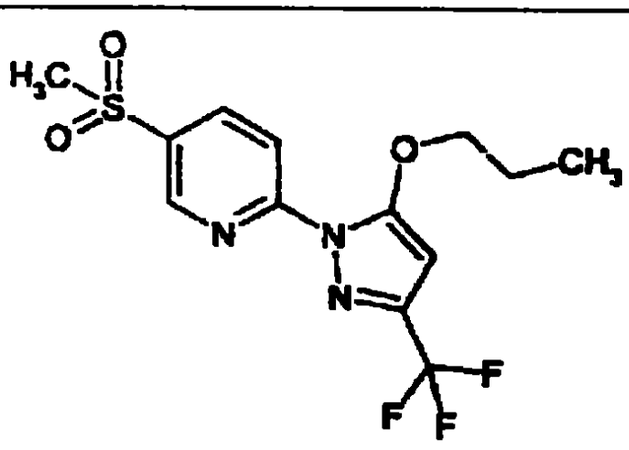
Los compuestos de los ejemplos 14-16 y 26-31 se prepararon utilizando el bromuro o cloruro de alquilo o

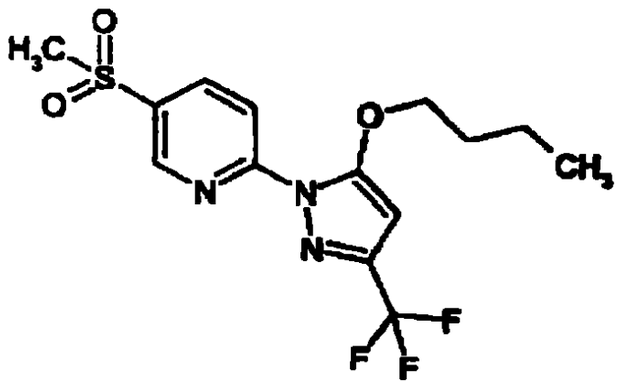
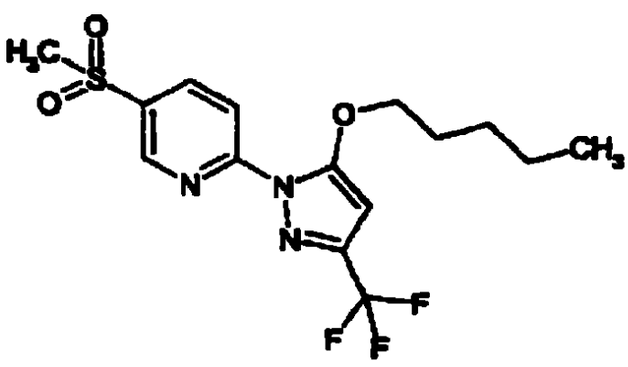
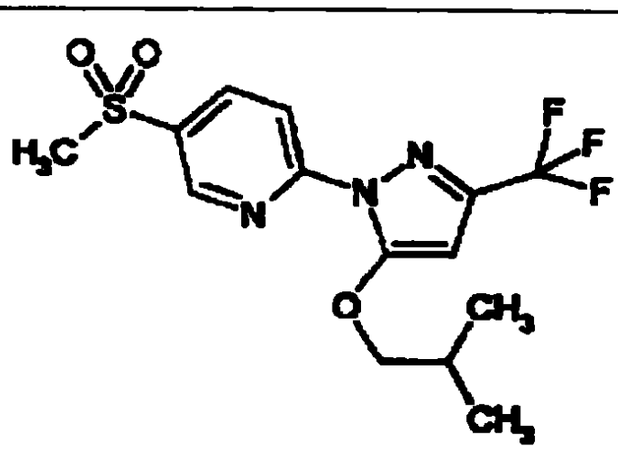
cicloalquilo. Cuando se utilizó el bromuro de alquilo o el cloruro de alquilo, se añadieron también 2 equivalentes de yoduro de potasio a la mezcla de reacción.

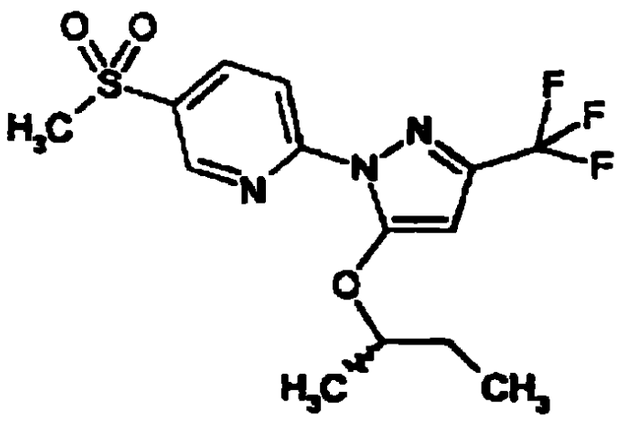
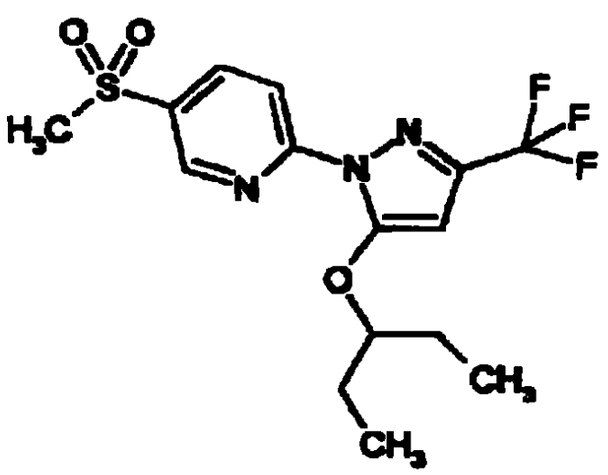
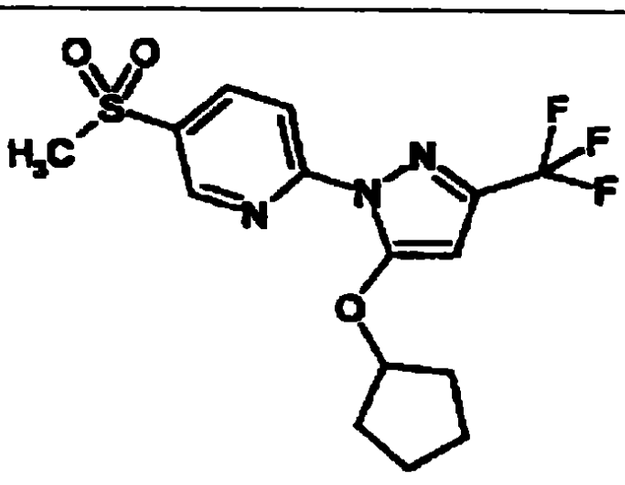
TABLA 1

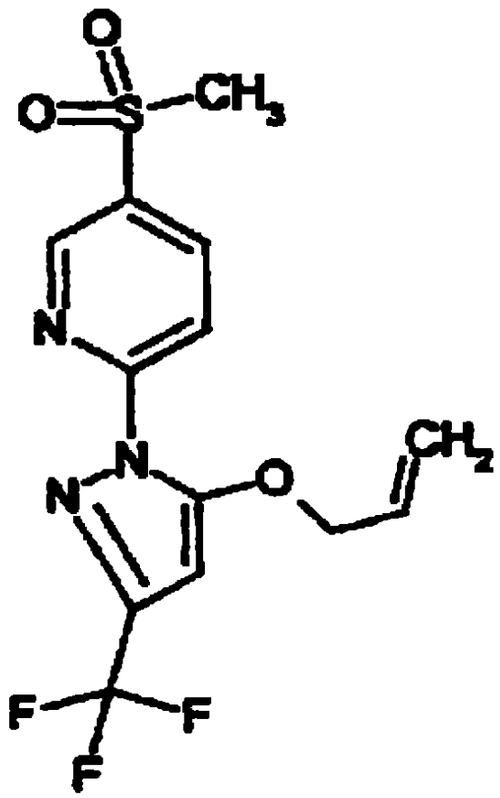
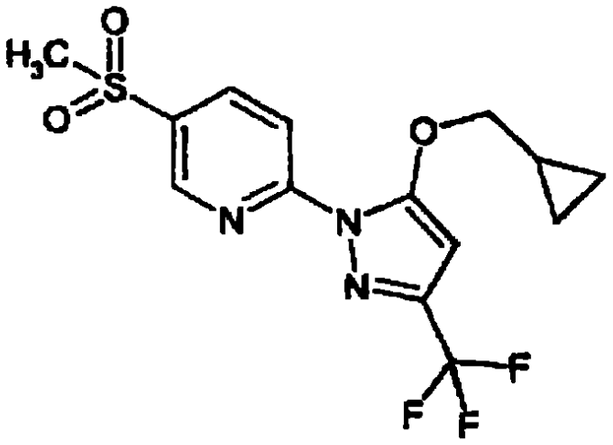
Ejemplo	Fórmula	LC	MS
2		6,494	350
3		9,73	390,1

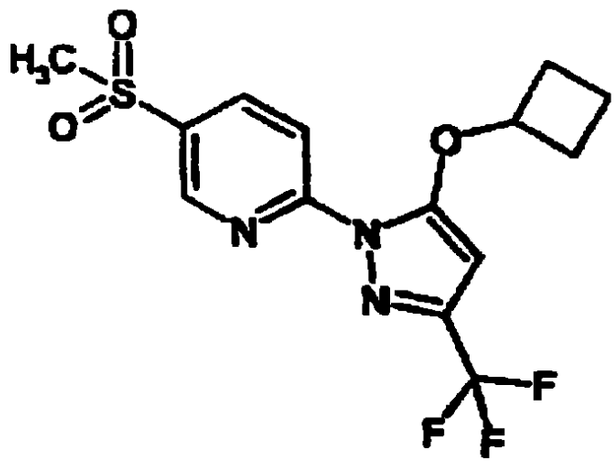
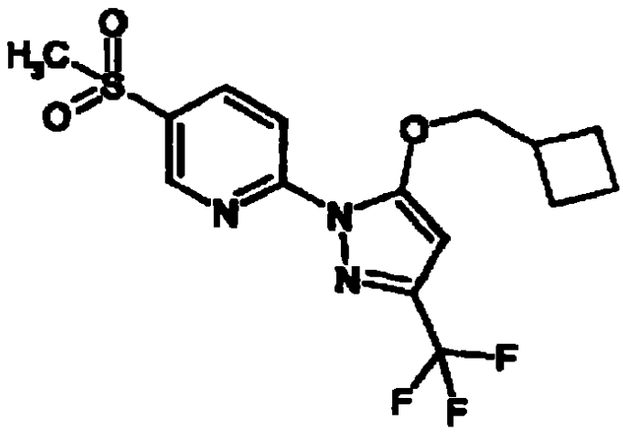
186

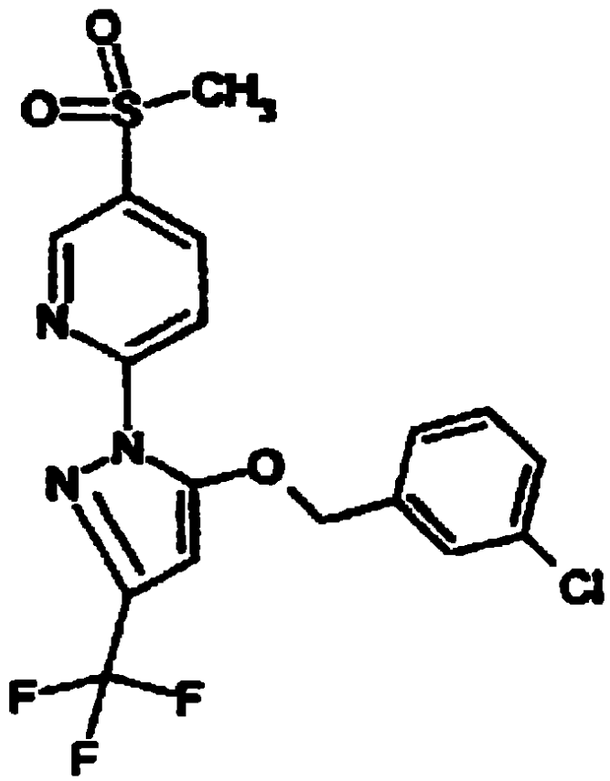
4		4,318	322
5		5,454	336
6		7,064	350

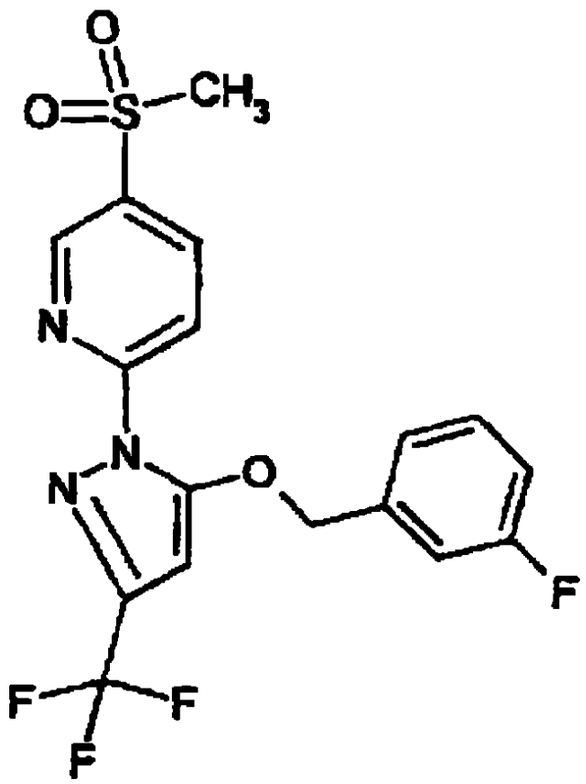
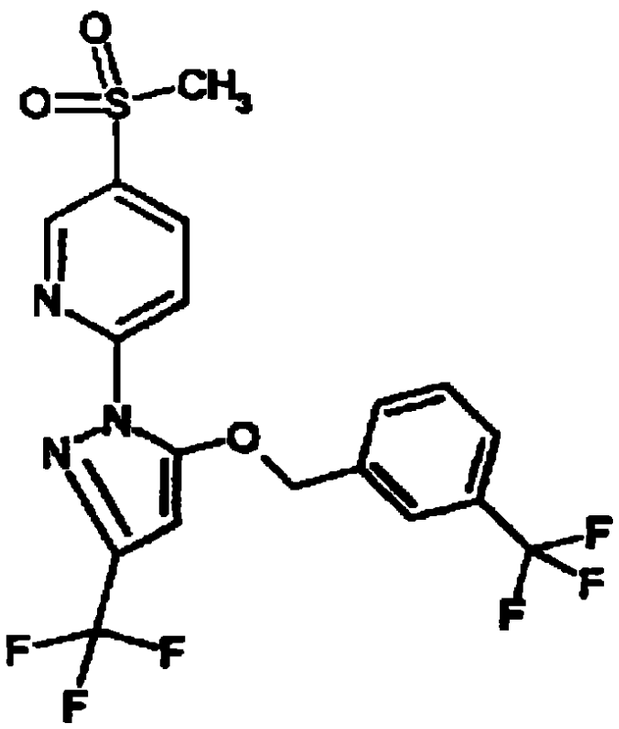
7		8,486	364
8		10,034	378,1
9		8,504	364,1

10		7,89	364
11		9,151	378,1
12		8,456	376,1

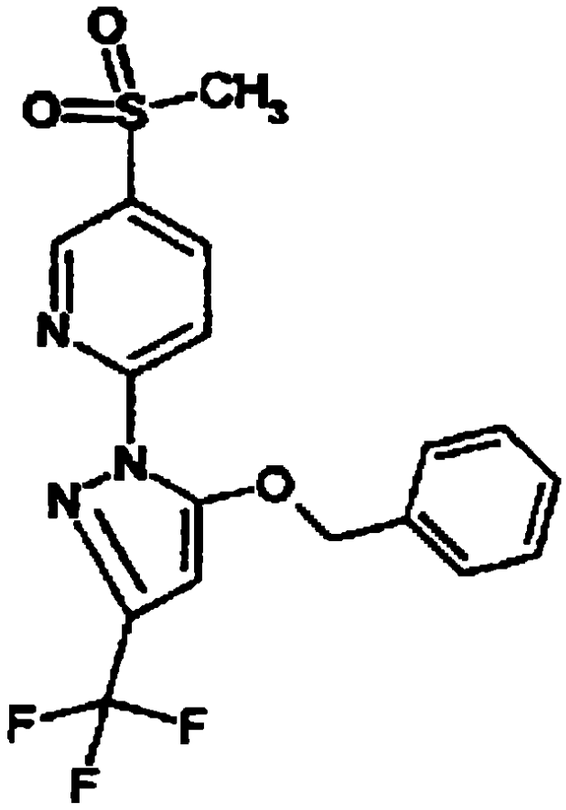
13		6,249	348
14		7,047	362

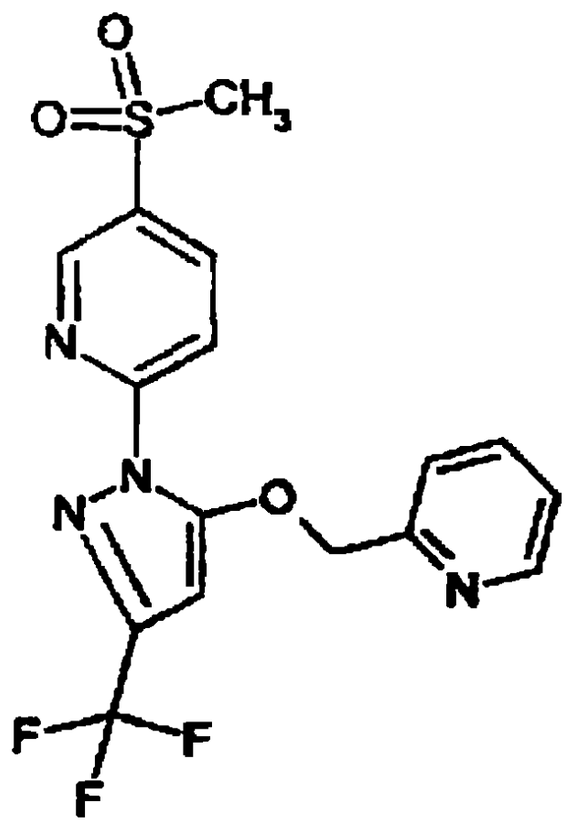
15		7,439	362,1
16		9,011	376

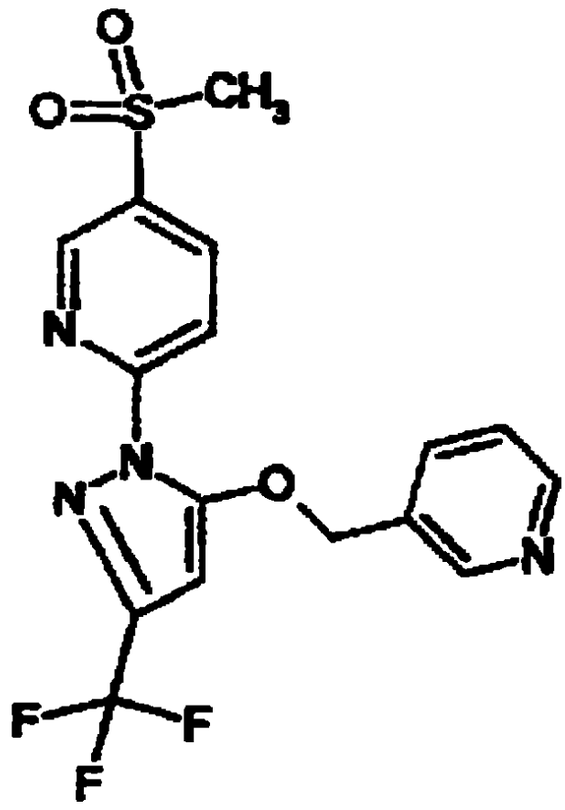
17		9,753	432

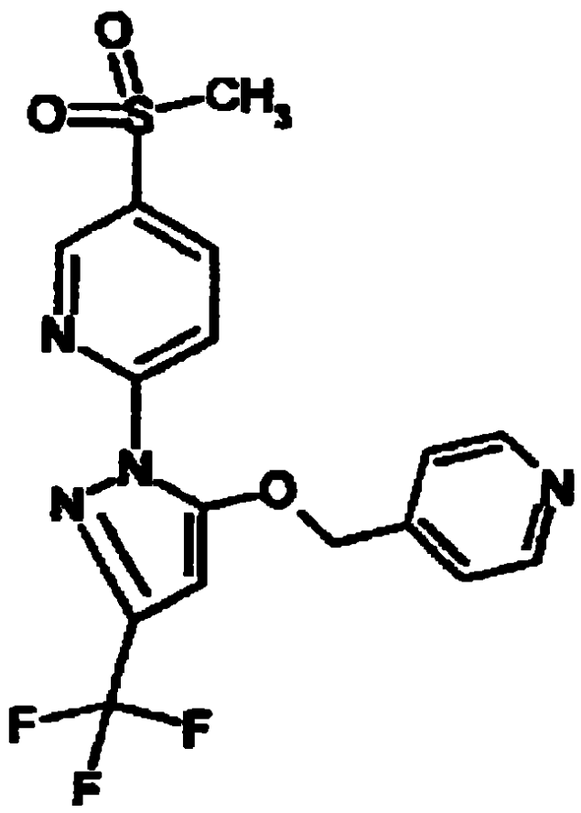
18		8,483	416,1
19		10,036	466,1

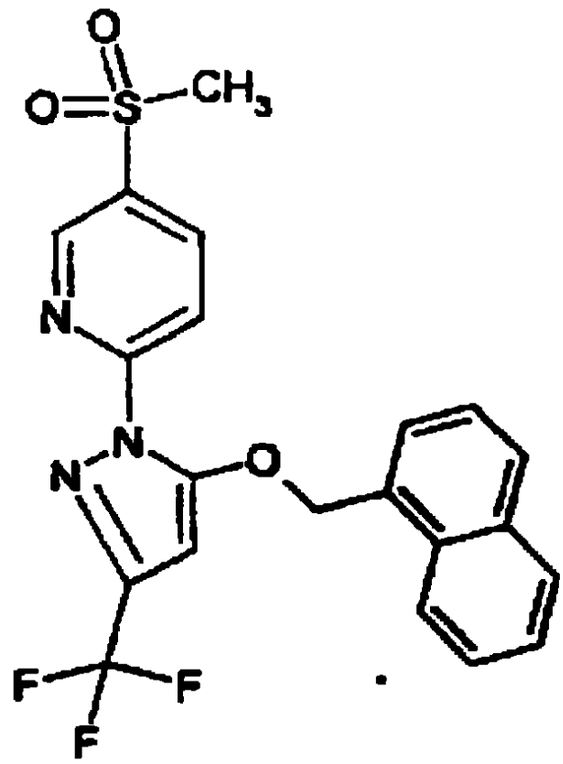
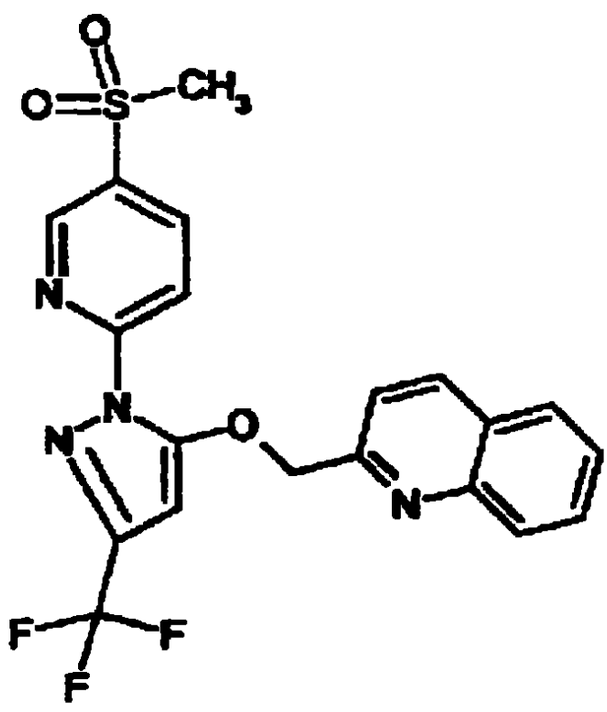
193

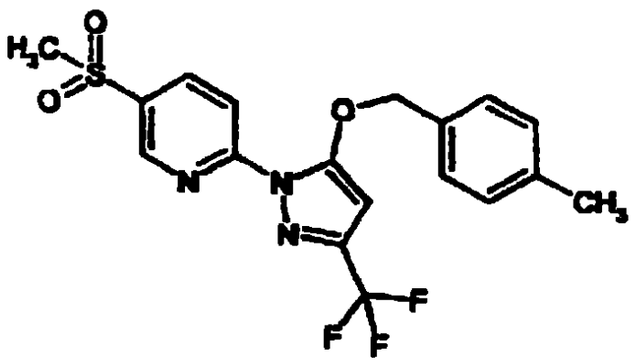
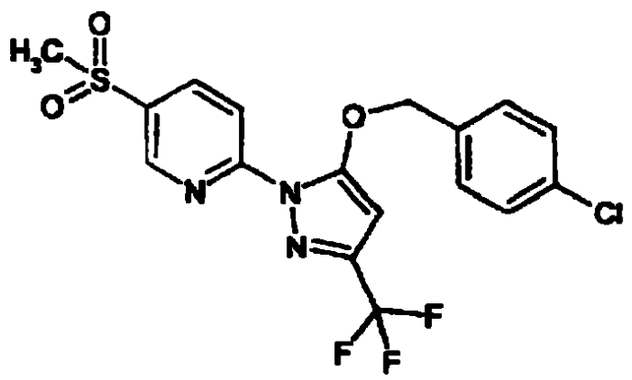
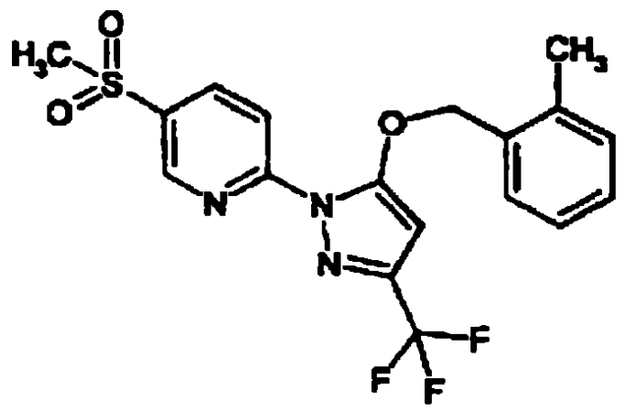
20		8,369	398,1

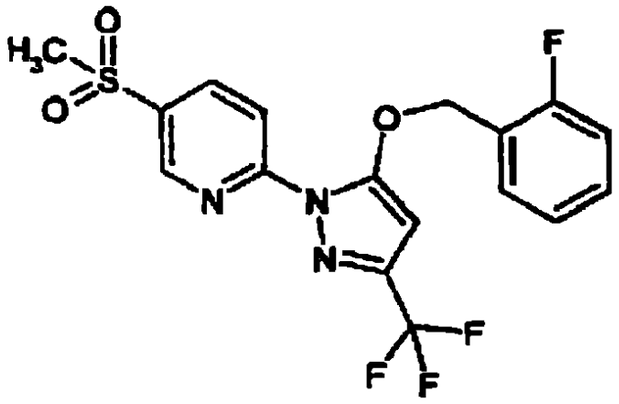
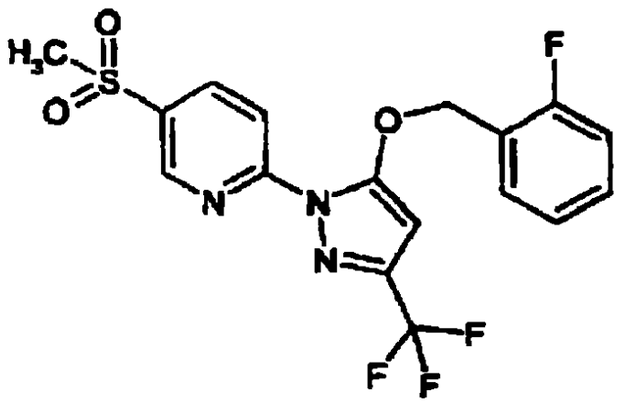
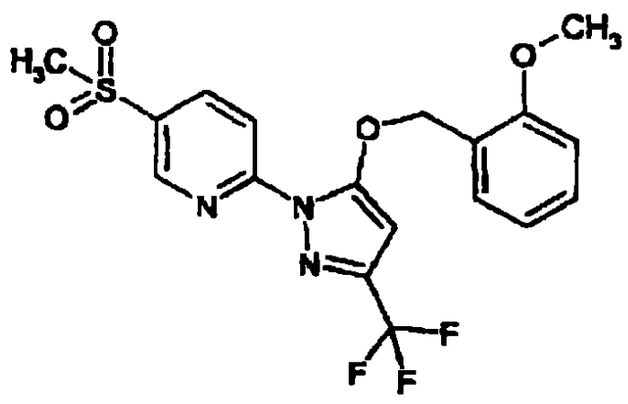
21		4,576	399,1

22		2,525	399,1

23		8,563	399,1

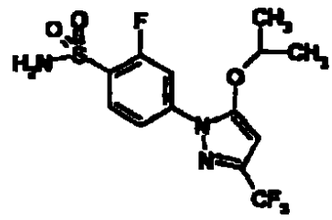
24		10,404	448,1
25		7,675	449,1

26		9,528	412,1
27		9,756	432
28		9,474	412,1

29		8,472	416
30		9,897	432
31		8,846	428,1

EJEMPLO 32

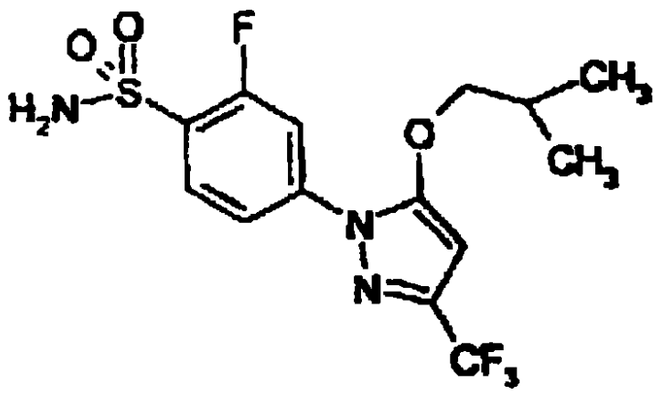
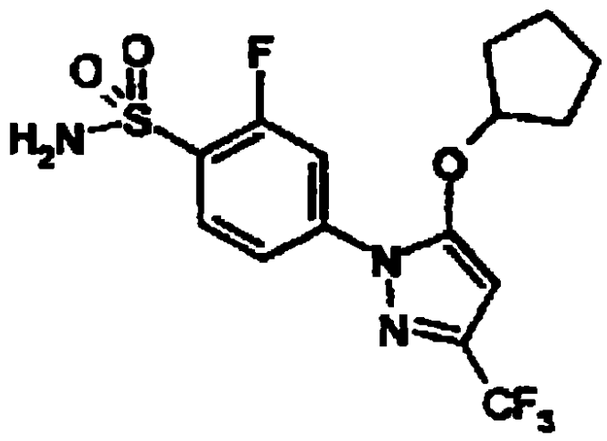
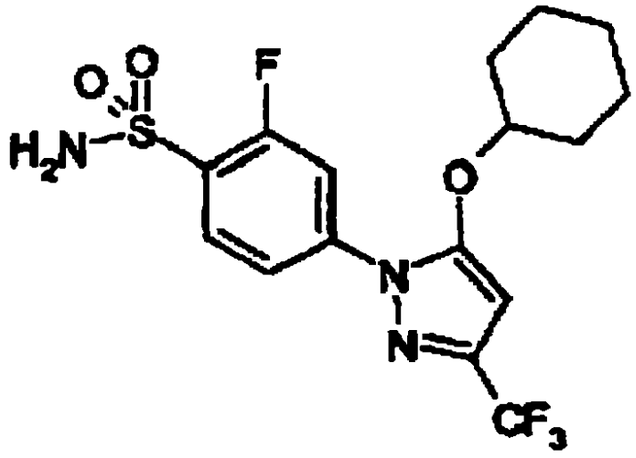
2-fluoro-4-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida

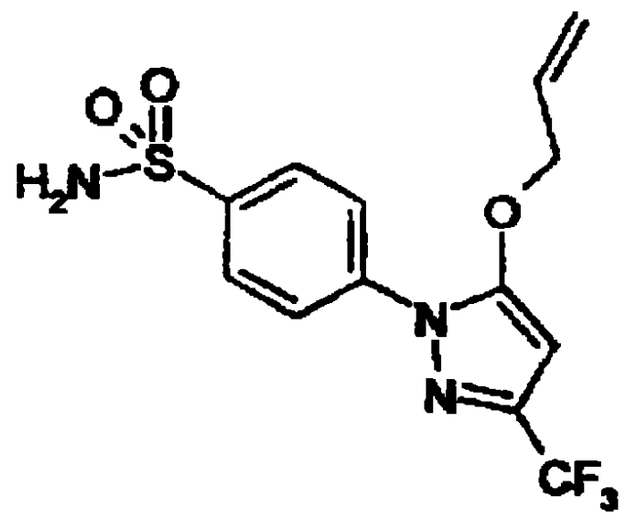
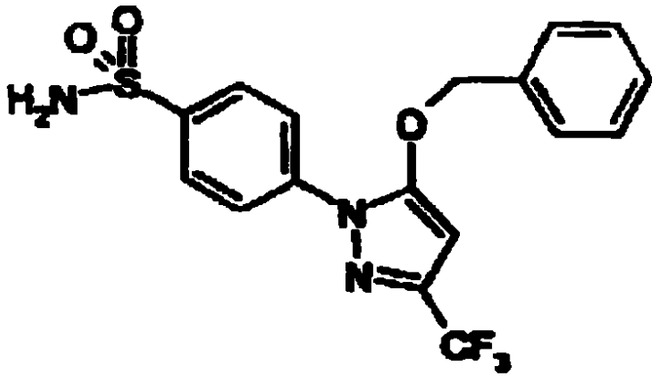


Se mezclaron 2-fluoro-4-(5-hidroxi-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencensulfonamida (163 mg) y carbonato de potasio (276 mg) en dimetilformamida, seguido de la adición de yoduro de isopropilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N (10 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y benceno (25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para producir el producto bruto, que se purificó mediante una placa de gel de sílice preparativa utilizando hexano:acetato de etilo 5:2, para producir el compuesto del título (32 mg). El compuesto del título se caracterizó mediante cromatografía líquida de alta presión/espectrometría de masas en tándem, y produjo un tiempo de retención de 7,523 minutos y tenía un ion molecular a 368 AMU.

Los compuestos de la tabla 2 se prepararon según unos métodos análogos al ejemplo 32, sustituyendo el pirazol y haluro apropiados.

TABLA 2

Ej.	Estructura	LC	MS
33		9,066	382,1
34		9,249	394,1
35		10,334	408,1

36		6,316	348,0
37		8,063	398,1

EJEMPLO 38

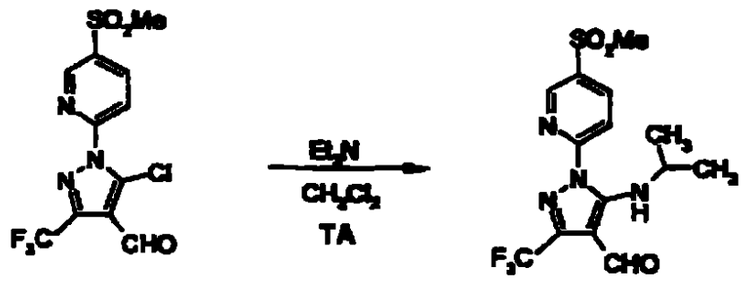
2-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina

Se disolvieron 2-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina (105 mg) y NCS (N-clorosuccinimida) (200 mg) en DMF bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción entonces se diluyó con una disolución de acetato de etilo:benceno 2:1 (100 ml), y se lavó con una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó

mediante recristalización en isooctano:cloruro de metileno 2:1, para producir el compuesto del título (13 mg, 11%, MS:384,1).

EJEMPLO 39

5-isopropilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

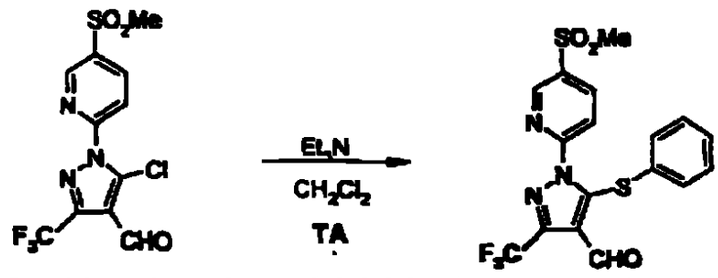


Una disolución de cloroaldehidopirazol (40 mg, 0,113 mmol) en diclorometano seco (1 ml) se trató secuencialmente con isopropilamina (11 ul, 1,1 equiv.) y trietilamina (19 ul, 1,2 equiv.), y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se suspendió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para producir el producto bruto. Una purificación mediante cromatografía de resolución rápida produjo 6 mg (14%) del producto como un sólido de cloro blanco pálido.

La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 8,12 minutos y 377 AMU, respectivamente.

EJEMPLO 40

1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-fenilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

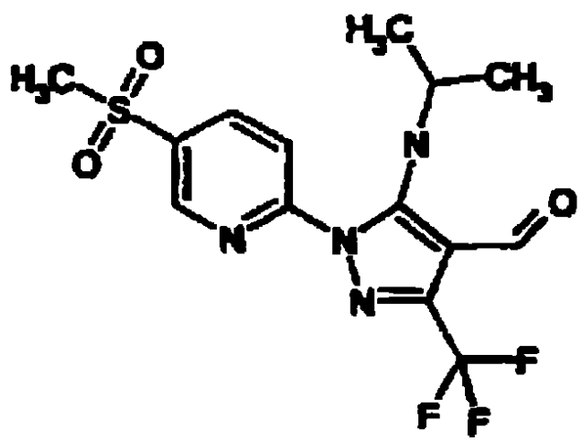
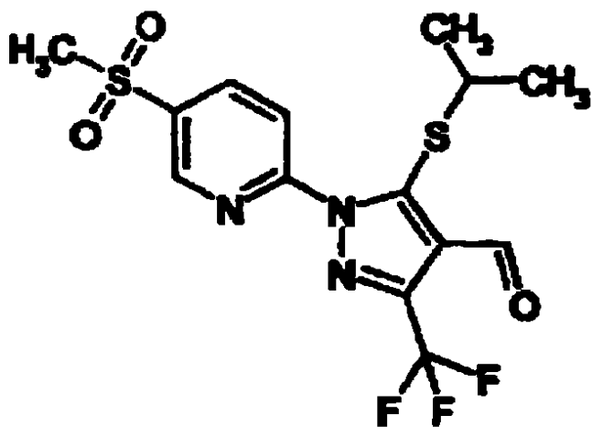


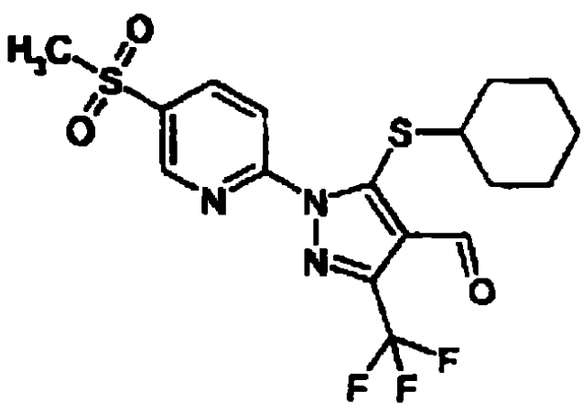
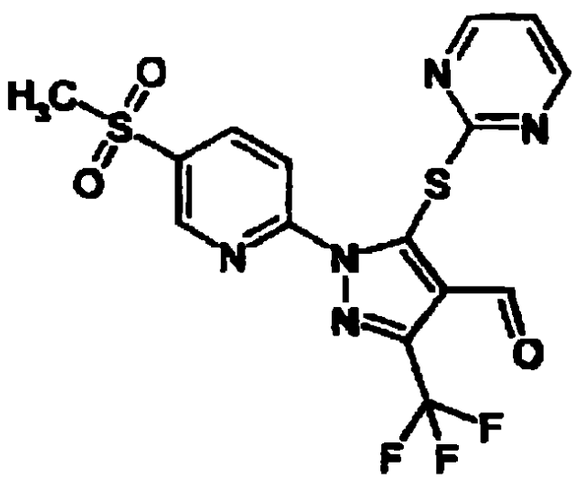
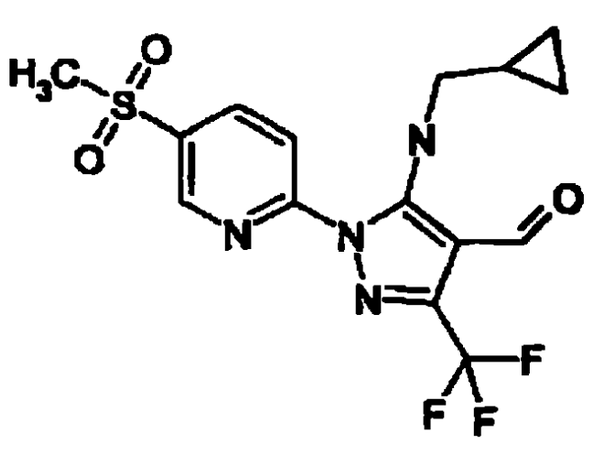
Una disolución de cloroaldehidopirazol (40 mg, 0,113 mmol) en diclorometano seco (1 ml) se trató secuencialmente

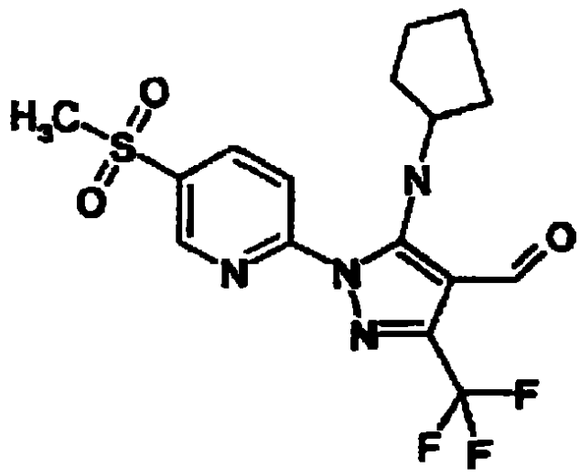
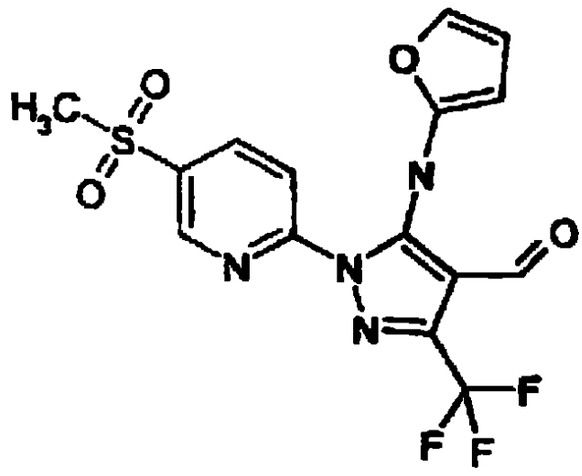
con tiofenol (13 µl, 1,1 equiv.) y trietilamina (19 µl, 1,2 equiv.), y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se suspendió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para producir 47 mg (98%) del producto como un sólido de cloro blanco pálido. La estructura se confirmó mediante LCMS (tiempo de retención 8,32 minutos, ion molecular 428).

Los compuestos de la tabla 3 se prepararon según los métodos de los ejemplos 39-40 sustituyendo el pirazol, tiol y amina apropiados.

TABLA 3

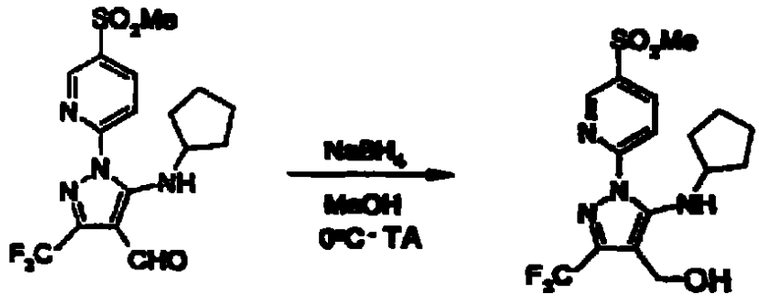
Ejemplo	Estructura molecular	MS (M+H)	TA
41		377	8,12
42		394	8,01

43		434	10,63
44		428	2,5
45		388	2,8

46		402	3,5
47		417	

EJEMPLO 48

[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol



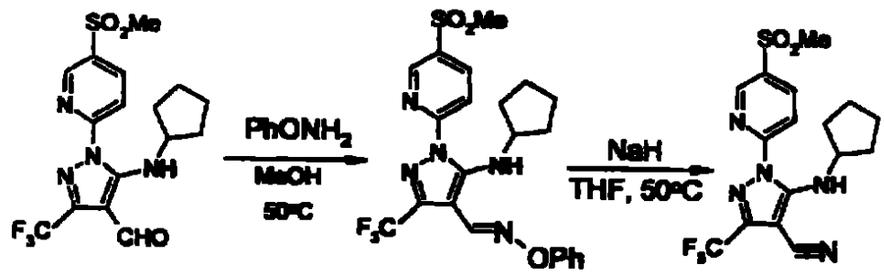
Una disolución del aldehído (ejemplo 46) (50 mg) en metanol seco (3 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con

borohidruro de sodio (1,2 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (metanol al 2%/cloruro de metileno) para producir 30 mg (60%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 6,98 minutos y 405 AMU, respectivamente.

EJEMPLO 49

5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

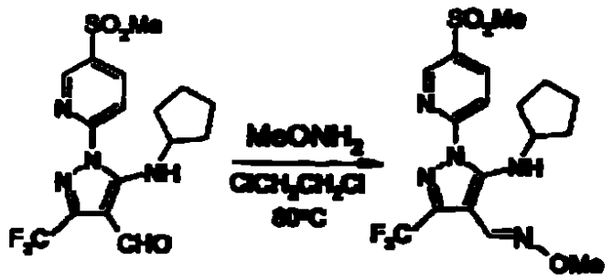


Una disolución del aldehído (ejemplo 46) (50 mg) en metanol seco (3 ml) se trató con feniloxiamina (1,2 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó y se concentró para producir la oxima intermedia. Este intermedio inmediatamente se suspendió en tetrahidrofurano y se trató con hidruro de sodio (aproximadamente 2 equivalentes), y se calentó hasta 50°C. Después de completar la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla bruta se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para producir el producto bruto. Una purificación con TLC preparativa (metanol al 2%/cloruro de metileno) produjo 4 mg (8%) del nitrilo deseado como un sólido de color blanco.

La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 10,36 minutos y 400,1 AMU, respectivamente.

EJEMPLO 50

O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

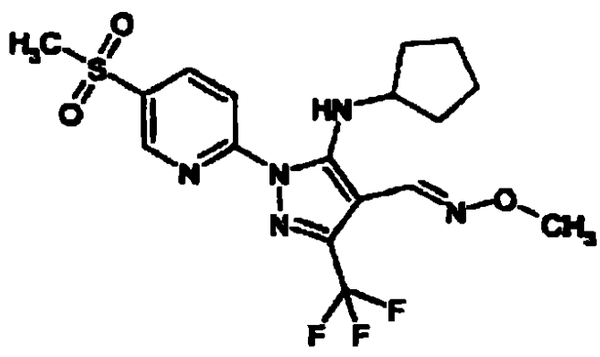


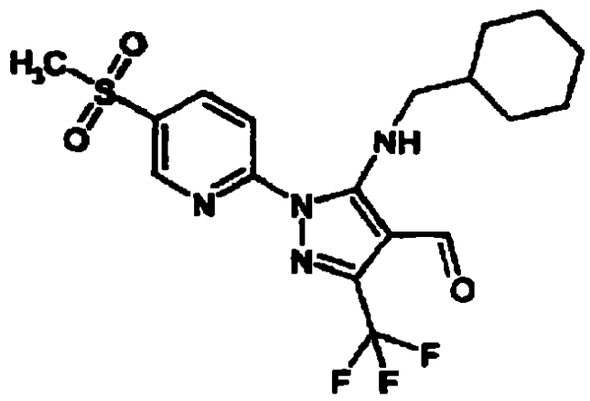
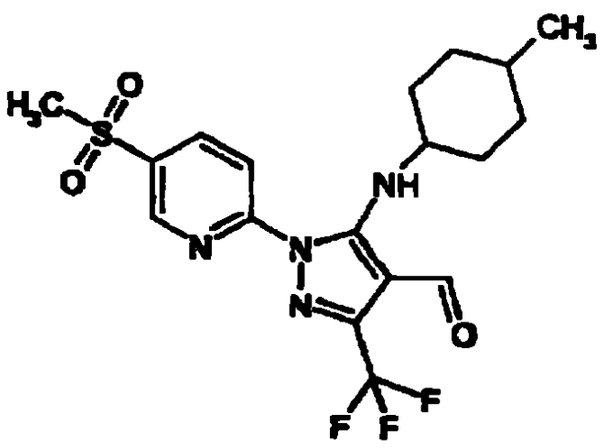
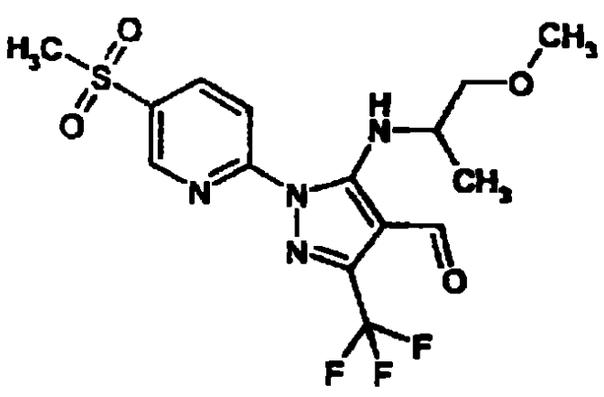
Una disolución del aldehído (ejemplo 46) (20 mg) en dicloroetano seco (2 ml) se trató con metoxiamina (5,7 ul, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó y se concentró al vacio. La mezcla bruta se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 35%/hexano) para producir 8 mg (36%) del producto como un sólido de color blanco.

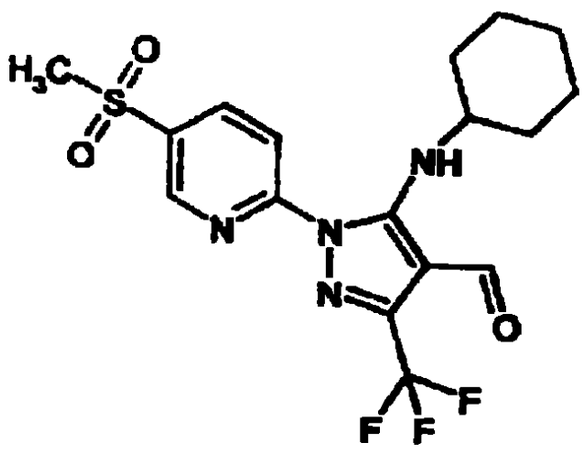
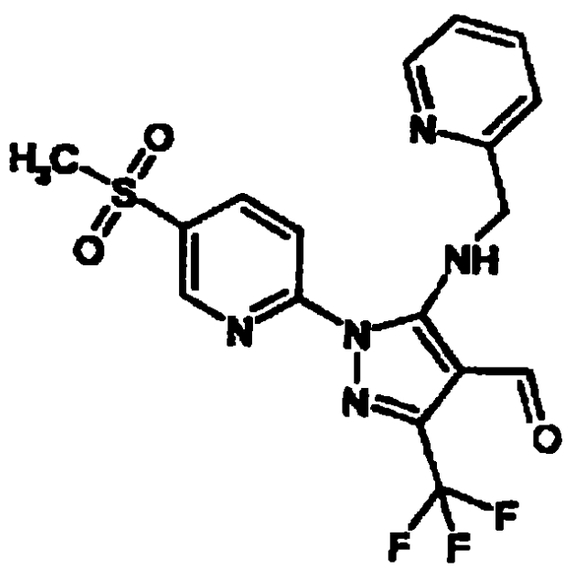
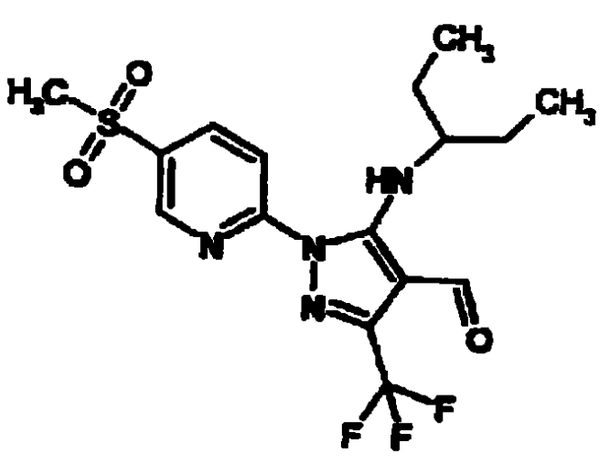
La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 12,8 minutos y 432 AMU, respectivamente.

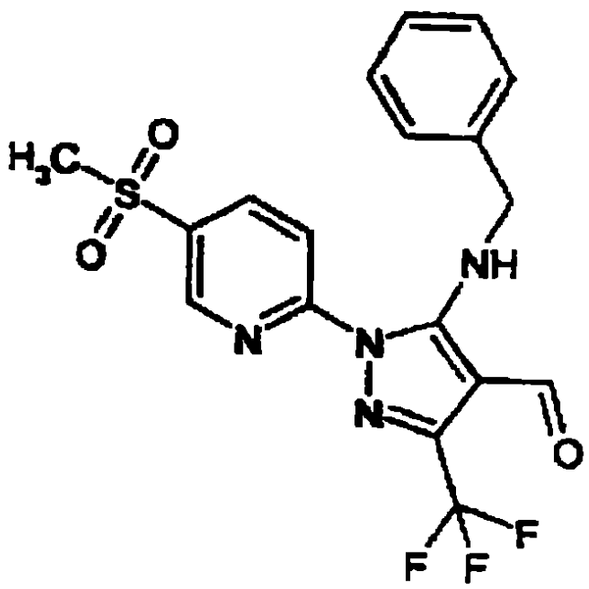
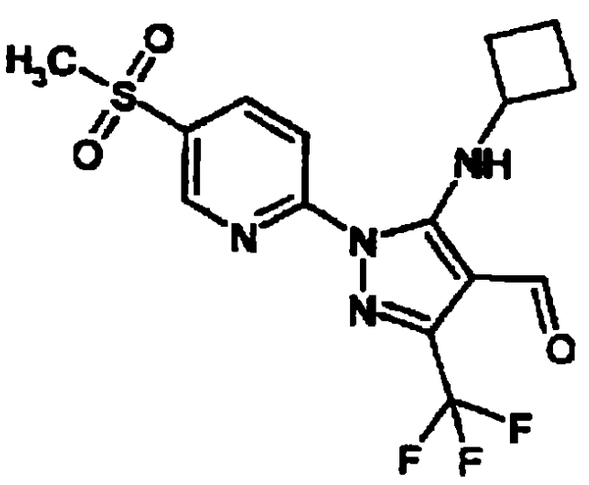
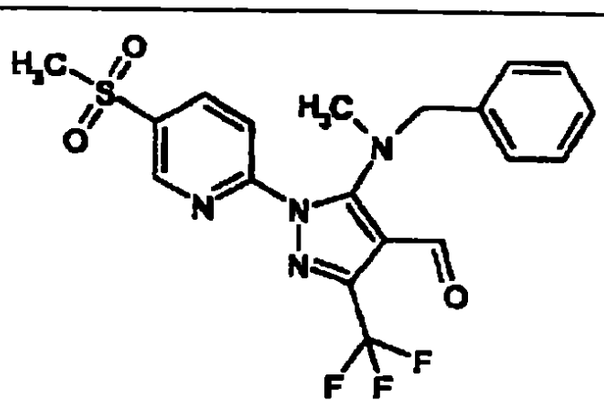
Los compuestos de la tabla 4 se prepararon según los métodos de los ejemplos 39, 40 y 48-50, sustituyendo el pirazol, tiol y amina apropiados.

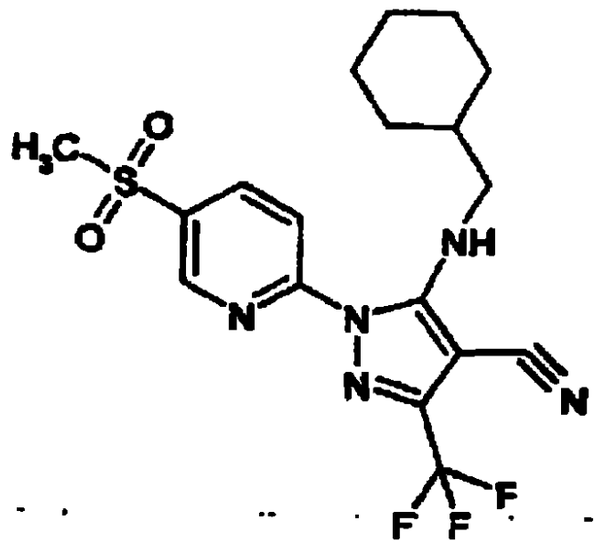
TABLA 4

Ejemplo	Estructura	MS (M+H)	TA
51		432	12,1

52		389	8,09
53		431	NT
54		407	7,71

55		417	11,2
56		426	4,54
57		405	10,7

58		425	9,07
59		389	8,49
60		439	8,88

61		428	12,8

PREPARACIÓN 1

Preparación de 3-piridilhidrazinas

Etapa 1: **3-nitro-6-(metiltio)piridina**

Se suspendió 2-mercapto-5-nitropiridina (20,0 g, 128 mmol) en agua/etanol (43 ml/13 ml). Se añadió a la suspensión anterior gota a gota carbonato de sodio monohidratado (17,49 g, 141 mmol, disuelto en 86 ml de agua). Se añadió yoduro de metilo (20,0 g, 141 mmol) a la anterior mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtró y se lavó con agua y etanol, para producir el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: **3-nitro-6-(metilsulfonil)piridina**

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

(17,8 g, 70%).

Etapa 3: **3-amino-6-(metilsulfonil)piridina**

Se suspendió 3-nitro-6-(metilsulfonil)piridina (10 g, 49,5 mmol) en agua (200 ml). Se añadió hierro en polvo (5,0 g, 89,3 mmol) y ácido acético (0,5 ml) a la mezcla anterior. La mezcla que resultó se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo/hexano, 1/1). La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió a la mezcla una disolución saturada de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) (100 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla anterior, y 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 reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir la 3-amino-6-(metilsulfonil)piridina (6 g, 70,5%).

Etapa 4: **5-hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina**

A una disolución de 3-amino-6-(metilsulfonil)piridina (3,72 g, 21,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml), se añadió gota a gota desde -10°C a -15°C nitrito de sodio (1,78 g, 25,7 mmol) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas desde -10°C a -5°C (nota: la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina para asegurar que todo el material de partida se había consumido). Se añadió gota a gota a -5°C cloruro de estaño(II) dihidratado (20 g, 88,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml). La mezcla se agitó 1 hora a -5°C y después se dejó en reposo durante la noche. La mezcla se basificó con hidróxido de sodio acuoso (pH=9) con enfriamiento en hielo, 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). La extracción orgánica se reunió, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (3,2 g, 78,8%).

La 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina se disolvió en HCl-metanol (10%, 30 ml) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter y se empleó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,40-8,37 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 3,19 (s, 3H).

PREPARACIÓN 2

Preparación de 2-piridilhidrazinas

Hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina

5-metiltio-2-bromopiridina (etapa 1)

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

RMN de ^1H ($CDCl_3$) 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).

5-metilsulfonil-2-bromopiridina (etapa 2)

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

RMN de ^1H ($CDCl_3$) 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).

Hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (etapa

3)

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

RMN de ^1H (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 3

2-fluoro-4-hidrazinobencensulfonamida

N-(3-fluoro-4-sulfamoilfenil)-acetamida (etapa 1)

Se añadió ácido clorosulfónico (200 ml, 3 mol) a un matraz de 1 litro de 3 cuellos, seguido de la adición discontinua de N-(3-fluorofenil)-acetamida (91,8 g, 600 mmol) en una baño de agua helada. La mezcla de reacción entonces se calentó a 70°C durante 5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y la mezcla resultante se vertió en 1 litro de hielo triturado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 400 ml), y la capas orgánicas reunidas se concentraron hasta aproximadamente 300 ml al vacío. El residuo se enfrió en un baño de agua helada, se añadió lentamente amoniaco al 28% (120 ml) durante 1 hora, y la temperatura en el matraz de reacción se mantuvo entre 0°C y 10°C. Se formó un precipitado blanco y se recogió mediante secado por filtración bajo un vacío elevado (71,0 g, 51%).

4-amino-2-fluorobencensulfonamida (etapa 2)

A una disolución agitada de hidróxido de sodio (120 g, 3 mol) en agua (500 ml), se le añadió N-(3-fluoro-4-sulfamoilfenil)-acetamida (69,7 g, 300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas.

La disolución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de una disolución de HCl 5 N. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío y el producto se separó por precipitación. El producto se recogió mediante filtración y secado al vacío a 60°C (32 g, 56%).

Sal hidrocloruro de 2-fluoro-4-hidrazinobencensulfonamida (etapa 3)

A una suspensión agitada de 4-amino-2-fluorobencensulfonamida (15,2 g, 80 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (180 ml), se le añadió lentamente $NaNO_2$ (5,8 g, 84 mmol) en agua (180 ml), mientras que se mantenía la temperatura interna entre -15°C y -20°C en un baño de hielo seco/acetonitrilo. Después de que la mezcla de reacción se agitase a -20°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de estaño ($SnCl_2$) hidratado (90,3 g, 400 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (100 ml), y se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre -5°C y -10°C con un baño de hielo seco/metanol. Se continuó agitando a -10°C durante una hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. El pH de la disolución se ajustó a 8 mediante la adición de una disolución de NaOH 5 N a 0°C, y el precipitado se retiró mediante filtración a través de Celite. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 600 ml), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una disolución de HCl metanólica al 10%, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto del título se recogió mediante filtración (12,5 g, 65%).

PREPARACIÓN 4

Sal hidrocloruro de 2-sulfamil-5-hidrazinopiridina

2-sulfamil-5-aminopiridina (etapa 1)

Se disolvió N-(6-mercaptopiridin-3-il)-acetamida (30 g, 17,3 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada fría (225 ml), seguido de la adición de agua helada (50 ml).

Se burbujeó cloro a la disolución, y la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. La disolución primero se hizo de color marrón oscuro, y la cloración terminó después de 3 horas cuando la temperatura ya no aumentó y el color de la disolución se aclaró. La reacción se diluyó con hielo y agua (1,2 kg), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. El producto, cloruro de 5-acetilaminopiridin-2-sulfonilo, se recogió mediante filtración y se secó al aire. Éste entonces se suspendió en cloroformo ($CHCl_3$) (200 ml), seguido de la adición de una disolución de amoniaco al 30% (100 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para producir un sólido de color negro, 2-sulfamil-5-acetilaminopiridina. La 2-sulfamil-5-acetilaminopiridina se disolvió en una disolución de NaOH 0,85 N (500 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con una disolución de $CHCl_3$/MeOH 3:1 (3 x 200 ml). La capa acuosa se neutralizó hasta pH 7, y se eliminó el agua al vacío para producir el producto bruto, que se recristalizó en agua para dar el compuesto del título (21,6 g, 70%).

Sal hidrocloruro de 2-sulfamil-5-hidrazinopiridina (etapa 2)

A una disolución agitada de 2-sulfamil-5-aminopiridina (3 g) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (23 ml) se le añadió $NaNO_2$ (1,4 g, 20 mmol) en agua (23 ml), mientras que se mantenía la temperatura entre -5°C y 0°C. Después de que la mezcla de reacción se agitase a 0°C durante 1,5 horas, se añadió $SnCl_2$ (19 g) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (25 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante la noche. Se ajustó el pH de la disolución de reacción a 8 mediante la adición de NaOH (24 g) en agua (30 ml), seguido de la adición de THF (200 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa acuosa se extrajo con THF (3 x 200 ml) y acetato de etilo (2

x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en HCl al 10% en metanol (50 ml), y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (2,5 g).

PREPARACIÓN 5

2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-piraz 1-3-ol

Se mezcló (5-metanosulfonilpiridin-2-il)-hidrazina (4,48 g, 20 mmol) con metanol (20 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (3,05 ml, 40 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió el éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutírico (3,40 g, 20 mmol), y la disolución de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución de NaOH 5 N (18 ml), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C duranta 1,5 horas para convertir todo el 2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-metoxi-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-ol (2) en 2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ol. Éste entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 5,5 mediante la adición de una disolución de HCl 5 N. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (4 g).

PREPARACIÓN 6

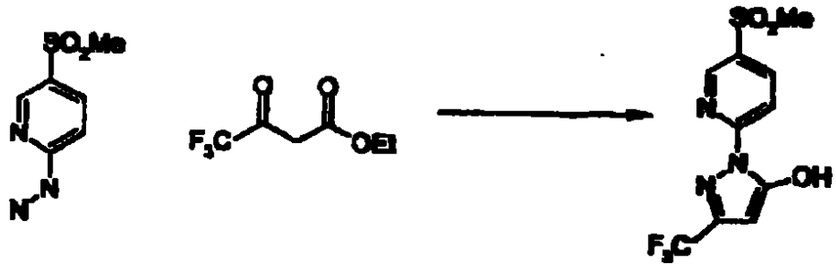
2-fluoro-4-(5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida

Se suspendió el hidrocloruro de 2-fluoro-4-hidrazinobencensulfonamida (2,42 g) en metanol (10 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (1,53 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió el éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutírico (1,7 g), y la mezcla de

reacción se sometió entonces a reflujo durante la noche. Ésta después se diluyó con EtOAc (150 ml) y una disolución de $NaHCO_3$ saturada (100 ml). Después de la separación, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante recristalización en metanol (50 ml) y agua (25 ml), para producir el compuesto del título (1,2 g).

PREPARACIÓN 7

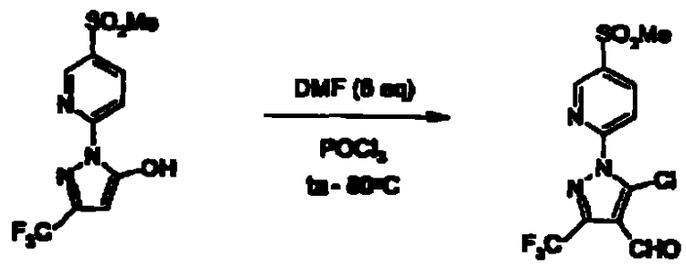
2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ol



Una mezcla de la hidrazina (4,47 g, 20,0 mmol) y triflurometilacetoacetato de etilo en etanol seco (20 ml) se calentó a reflujo (temperatura del baño 90°C) durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió NaOH 1 N (40 ml, 2 equiv.) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 60°C durante diez minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se ajustó a 2 con la adición de HCl acuoso 6 N. Tras la adición del ácido, el producto precipitó de la disolución como un sólido rojizo pálido que se recogió mediante filtración, para producir 4,89 g (80%).

PREPARACIÓN 8

5-cloro-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído



Un 3-hidroxipirazol (1,0 g, 3,25 mmol) se suspendió en oxicloruro de fósforo seco (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente dimetilformamida (DMF) (1,51 ml, 6 equivalentes) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió con una disolución de acetato de sodio saturada (5 ml) y agua (5 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (20 ml x 3). La capa etérea se lavó con bicarbonato saturado (10 ml x 3) , y la capa etérea se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para producir 911 mg (79%) del producto deseado como un sólido blanco.

PREPARACIÓN 9

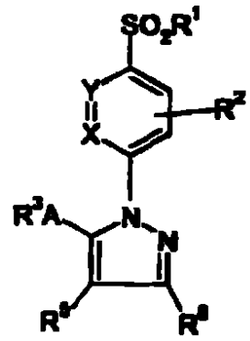
2-(5-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina



Un 3-hidroxipirazol (500 mg, 1,63 mmol) se mezcló con oxicloruro de fósforo (5 ml) y se calentó hasta 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (10 ml x 3), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío para producir un sólido blanco bruto. Este sólido se volvió a disolver en bicarbonato saturado (40 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para producir 88 mg (17%) del producto puro como un sólido blanco.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula



I

en la cual A es O, S, SO, SO_2 O NR^4;

X es CR^7 o N;

Y es CR^8 o N;

R^1 es alquilo(C_1-C_6) o $-NH_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o

arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9);

en la cual cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$, $-CF_3$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterociclilo(C_1-C_9), ariloxi(C_6-C_{10}), heteroariloxi(C_1-C_9), cicloalcoxi(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9)-O-; en la cual cada uno de dichos sustituyentes arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y

heterociclilo(C_1-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$ y $-CF_3$; en la cual dicho resto o sustituyente amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos elementos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) opcionalmente sustituidos, y dichos elementos están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), $-OCF_3$ o $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquilsulfonilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)- o alquilo(C_1-C_6)-O-(C=O)-;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, alcoximinilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi,

alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)-(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-

(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^7 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6),

[alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^e puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}),

ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual X es CR^7 e Y es nitrógeno.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual X es nitrógeno e Y es CR^8.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual X es CR^7 e Y es CR^8.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^1 es alquilo(C_1-C_6).

6.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^1 es $-NH_2$.

7.- Un compuesto según la reivindicación 2, en el cual R^1 es alquilo(C_1-C_6).

8.- Un compuesto según la reivindicación 2, en el cual R^1 es $-NH_2$.

9.- Un compuesto según la reivindicación 3, en el cual R^1 es alquilo(C_1-C_6).

10.- Un compuesto según la reivindicación 3, en el cual R^1 es $-NH_2$.

11.- Un compuesto según la reivindicación 4, en el cual R^1 es alquilo(C_1-C_6).

12.- Un compuesto según la reivindicación 4, en el cual R^1 es $-NH_2$.

13.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual A es -O-.

14.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual A es -S-.

15.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual A es $>NR^4$.

16.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituidos.

17.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}), arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9).

18.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con arilo(C_6-C_{10}).

19.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con heteroarilo(C_1-C_9).

20.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con cicloalquilo(C_3-C_{10}).

21.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con heterociclilo(C_1-C_9).

22.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_{10}).

23.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo o ciano.

22.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

23.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^6 es $-CF_3$ o $-CF_2H$.

24.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto se selecciona del grupo formado por:
2-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(1-etilpropoxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;

2-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluoro-4-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluoro-4-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-ciclohexilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído; y
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

25.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis

ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, anuerisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos, trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos, miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia*, enfermedades protozoarias, trastornos reproductivos y choque séptico en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable que resulta eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la inhibición selectiva de COX-2 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para la inhibición selectiva de COX-2 de un compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27.- Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, anuerisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos, trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos, miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia*, enfermedades protozoarias, trastornos reproductivos y choque séptico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una

cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable que resulta eficaz para tratar dicho trastorno.

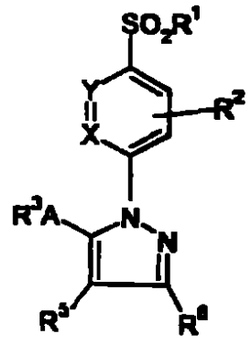
28.- Un método para tratar un trastorno o afección que puede tratarse mediante la inhibición selectiva de COX-2 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz para la inhibición selectiva de COX-2 de un compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable.

234

DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRAZOL COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

Resumen

La presente invención trata de compuestos de fórmula



I

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A, X e Y se definen como en la memoria, de composiciones farmacéuticas que los contienen, y de su uso medicinal. Los compuestos de la invención resultan útiles en el tratamiento o alivio de la inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación, como la artritis, el cáncer de colon y la enfermedad de Alzheimer en mamíferos, preferiblemente seres humanos, perros, gatos y 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 29/2/01

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

234

Yo, Esther GONZÁLEZ GARCÍA, Traductora de ELZABURU, S.A., Agentes de la Propiedad Industrial, calle de Miguel Ángel 21, Madrid, declaro solemne y sinceramente que estoy bien familiarizada con los idiomas español e inglés y que lo siguiente es una traducción fiel al idioma español de la solicitud de Patente de EE.UU. 60/186.869 (PC10826AGXB).

Y HAGO ESTA SOLEMNE DECLARACIÓN, consciente de que la misma es verdadera.

Firmado en Madrid, España, hoy, 26 de Febrero de 2001.

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

Esther González García

DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRAZOL COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

Antecedentes de la invención

Esta invención trata de derivados de éteres, tioéteres y amina de pirazol, de métodos de tratamiento y de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa. Los compuestos de esta invención inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas mediante la intervención de la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico, y por tanto resultan útiles para el tratamiento o el alivio de la inflamación, de otros trastornos asociados con la inflamación, como la artritis, la neurodegeneración y el cáncer de colon en mamíferos, preferiblemente seres humanos, perros, gatos o ganado.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) se utilizan con amplitud para tratar el dolor y las señales y los síntomas de la artritis, debido a su actividad analgésica y antiinflamatoria. Se acepta que los NSAID comunes actúan normalmente bloqueando la actividad de la ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina G/H-sintasa (PGHS), la enzima que convierte el ácido araquidónico en prostanoides. Las prostaglandinas, en especial la prostaglandina E_2 (PGE_2), que es el eicosanoide predominante detectado en trastornos inflamatorios, son mediadores del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con la inflamación. La inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas ha sido un objetivo terapéutico en el descubrimiento de fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, el uso terapéutico de los NSAID convencionales es limitado, debido a los efectos secundarios asociados con los fármacos, incluyendo ulceraciones y toxicidad renal que ponen en peligro la vida. Una alternativa a los NSAID es el uso de corticosteroides; sin embargo, las terapias a largo plazo también pueden producir graves efectos secundarios.

El uso de NSAID en perros y gatos es más limitado aún que en los seres humanos, por ejemplo sólo tres NSAID han sido aprobados por la Food and Drug Administration, Committee on Veterinary Medicine (FDA/CVM), para su uso en perros en los Estados Unidos de América, es decir, ETOGESIC® (etodolac), ARQUEL® (ácido meclofenámico) y RIMADYL® (carprofeno). Por consiguiente, en la medicina veterinaria existe menos experiencia y conocimiento acerca de la seguridad y la eficacia que rodea al uso de los NSAID en perros. En la medicina veterinaria, por ejemplo, la indicación más habitual para el uso de NSAID es en el tratamiento de la enfermedad de articulaciones degenerativa (DJD), que en los perros a menudo es consecuencia de una diversidad de enfermedades del desarrollo, por ejemplo displasia de cadera y osteocondrosis, así como de lesiones traumáticas en las articulaciones. Además del tratamiento del dolor crónico y la inflamación, los NSAID también son útiles en perros para tratar el dolor agudo postquirúrgico, así como para tratar señales clínicas asociadas con la osteoartritis.

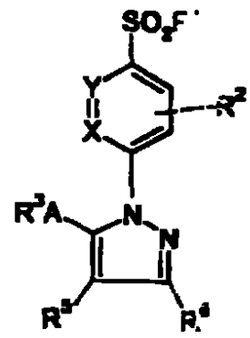
Se conocen dos formas de COX, una isoforma constitutiva (COX-1) y una isoforma inducible (COX-2), cuya expresión está sobrerregulada en los sitios de inflamación (Vane, J.R.; Mitchell, J.A.; Appleton, I.; Tomlinson, A.; Bishop-Bailey, D.; Croxtoll, J.; Willoughby, D.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, *91*, 2046). Se cree que la COX-1 desempeña un papel fisiológico y que es la responsable de la protección gastrointestinal y renal. Por otra parte, la COX-2 parece desempeñar un papel patológico, y se cree que es la isoforma predominante presente en los trastornos inflamatorios. Las prostaglandinas se han implicado en un papel patológico en una serie de estados de enfermedad en los seres humanos, incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis, la pirexia, el asma, la reabsorción ósea, las enfermedades cardiovasculares, la dismenorrea, el parto prematuro, la nefritis, la nefrosis, la aterosclerosis, la hipotensión, el choque, el dolor, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Se cree que los compuestos que inhiben de forma selectiva la

biosintesis de las prostaglandinas, mediante la intervención en la fase de inducción de la enzima inducible COX-2 y/o mediante la intervención en la actividad de la enzima COX-2 sobre el ácido araquidónico, pueden proporcionar una terapia alternativa frente al uso de NSAID's o corticosteroides, puesto que dichos compuestos ejercen unos efectos antiinflamatorios sin los efectos secundarios adversos asociados con la inhibición de COX-1.

Se han descrito una diversidad de compuestos de sulfonilbenceno que inhiben la COX en las publicaciones de patentes 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 95/15316, WO 97/13755, EP 0799523, EP 418845, EP 554829, WO 99/15513, WO 99/23067 y WO 97/11704.

Sumario de la invención

La presente invención trata de compuestos de fórmula



I

en la cual A es O, S, SO, SO_2 o NR^4;

X es CR^7 o N;

Y es CR^8 o N;

R^1 es alquilo(C_1-C_6) o $-NH_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-,

heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-,

heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9);

en la cual cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$, $-CF_3$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterociclilo(C_1-C_9), ariloxi(C_6-C_{10}), heteroariloxi(C_1-C_9), cicloalcoxi(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9)-O-; en la cual cada uno de dichos sustituyentes arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$ y $-CF_3$; en la cual dicho resto o sustituyente amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos elementos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) opcionalmente sustituidos, y dichos elementos están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), $-OCF_3$ o $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquilsulfonilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)- o alquilo(C_1-C_6)-O-(C=O)-;

R^5 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-

(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, alcoximinilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, -CO_2H, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_2-C_9), heteroariloxi(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_2-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^6 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor,

lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)-(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, -CO_2H, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, -CO_2H, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}),

ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^7 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-,

cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, -CO_2H, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-,

heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

La presente invención también trata de 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 de la invención básicos mencionados anteriormente son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones

farmacológicamente aceptables, como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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 trata de las sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que tienen naturaleza ácida, son las que forman sales básicas no tóxicas con dichos compuestos. Estas sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables, como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y los cationes de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo, los enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereómereas y otras mezclas de estos isómeros.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras. Esta invención trata de todos los tautómeros de fórmula I.

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

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos mencionados en la presente (por ejemplo, alcoxi), pueden ser lineales o ramificados (como metilo, etilo, *n*-propilo,

isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo), y también pueden ser cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6). La expresión "cada uno de dicho alquilo", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cualquiera de los restos alquilo anteriores dentro de un grupo como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen alquilo(C_1-C_4), más preferiblemente metilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cicloalquilo" hace referencia a un anillo carbocíclico mono o biciclico (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.), que opcionalmente contiene 1-2 dobles enlaces, y que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi. La expresión "cada uno de dicho alquilo", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cualquiera de los restos alquilo anteriores dentro de un grupo como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo, o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "mercapto" hace referencia al grupo -SH.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo sustituido con halógeno" hace referencia a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con uno o más halógenos, que incluye, pero no se limita a clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquenilo" signif ca radicales insaturados de 2 a 6 átomos de carbono de cade a lineal o ramificada, que incluyen, pero no se limitan a enilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

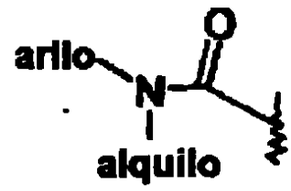
Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquinilo(C_2-C_6)" significa radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tienen un triple enlace, que incluyen, pero no se limitan a etinilo, propinilo, butinilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alcoxiiminilo" hace referencia a un grupo de fórmula -C=N-O-R, en la cual R es alquilo o arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado. Los ejemplos de estos grupos son metoxiiminilo y fenoxiiminilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "carbonilo" (utilizada en frases como alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo) hace referencia al conector del resto >C=O con un segundo resto, como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido). La expresión "alcoxicarbonilamino" (es decir, alcoxi(C=O)-NH-) hace referencia a un grupo alquilcarbamato. El grupo carbonilo también se define de modo equivalente en la presente como (C=O). La expresión "alquilcarbonilamino" hace referencia a grupos como

acetamida.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]-N-(C=O)-" hace referencia a un grupo amida disustituido de fórmula



Tal como se utiliza en la presente, la expresión "arilo" significa radicales aromáticos como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "heteroarilo" hace referencia a un grupo heterocíclico aromático, que normalmente tiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazol, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi. Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen

piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo y pirazolilo (estos heteroarilos son los R^i heteroarilos más preferidos).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "heterocíclico" hace referencia a un grupo cíclico que contiene 1-9 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S o NR'. Los ejemplos de 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-triazolidin-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 como se define a continuación, como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C_1-C_6), más preferiblemente flúor, cloro, metilo, etilo y metoxi.

Tal como se utiliza en la presente, se pretende que la expresión "un sustituyente adecuado" signifique un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no impide la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención. Estos sustituyentes adecuados pueden seleccionarse de forma rutinaria por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a 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 heteroaralquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos $-CO_2H$, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoílo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxicarbonilo, grupos

alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares.

Una realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo arilsulfonilo de compuestos, en los cuales X e Y son ambos carbono. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo piridin-2-ilsulfonilo de compuestos, en los cuales X es nitrógeno e Y es carbono. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo piridin-3-ilsulfonilo de compuestos, en los cuales Y es nitrógeno y X es carbono. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo piridazin-2-ilsulfonilo de compuestos, en los cuales X e Y son ambos nitrógeno.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo éter de pirazol de compuestos, en los cuales "A" es -O-. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo tioéter de pirazol de compuestos, en los cuales "A" es -S-. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo sulfóxido de pirazol de compuestos, en los cuales "A" es >S=O. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo pirazolsulfona de compuestos, en los cuales "A" es $>S=O_2$. Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, denominados el grupo pirazolamina de compuestos, en los cuales "A" es >NR'.

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo arilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada realización subgenérica dentro del grupo arilsulfonilo de compuestos incluye el grupo arilsulfonilo junto con cada uno de los grupos A y R^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-

heteroarileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclileter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquiltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-ariltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroariltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterocicliltioeter-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfona-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-alquilamino-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-arilamino-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-cicloalquilamino-1-arilsulfonilpirazol, grupo 5-heteroarilamino-1-arilsulfonilpirazol y grupo 5-heterociclilamino-1-arilsulfonilpirazol).

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo piridin-2-ilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada realización subgenérica dentro del grupo piridin-2-ilsulfonilo de compuestos incluye el grupo piridin-2-ilsulfonilo junto con cada uno de los grupos A y R^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclileter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquiltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-ariltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroariltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterocicliltioeter-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquil-

sulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfona-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-alquilamino-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-arilamino-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilamino-1-piridin-2-ilpirazol, grupo 5-heteroarilamino-1-piridin-2-ilpirazol y grupo 5-heterociclilamino-1-piridin-2-ilpirazol).

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo piridin-3-ilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada realización subgenérica dentro del grupo piridin-3-ilsulfonilo de compuestos incluye el grupo piridin-3-ilsulfonilo junto con cada uno de los grupos AR^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterociclileter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquiltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-ariltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroariltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterocicliltioeter-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heterociclilsulfona-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-alquilamino-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-arilamino-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-cicloalquilamino-1-piridin-3-ilpirazol, grupo 5-heteroarilamino-1-piridin-3-ilpirazol y grupo 5-heterociclilamino-1-piridin-3-ilpirazol).

Las realizaciones subgenéricas de la presente invención del grupo piridazin-2-ilsulfonilo de compuestos son contempladas expresamente por la presente invención. Cada

realización subgenérica dentro del grupo piridazin-2-ilsulfonilo de compuestos incluye el grupo piridazin-2-ilsulfonilo junto con cada uno de los grupos AR^3 (es decir, grupo 5-alquileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclileter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquiltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-ariltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquiltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroariltioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclitioeter-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclilsulfoxido-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heterociclilsulfona-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-alquilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-arilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-cicloalquilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo, grupo 5-heteroarilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo y grupo 5-heterociclilamino-1-piridazin-2-ilsulfonilo).

Los compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual X es CR^7 e Y es nitrógeno.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual X es nitrógeno e Y es CR^8.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual X es CR^7 e Y es CR^8, más preferiblemente en la cual R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) y halógeno, más preferiblemente halógeno y metilo.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los

que tienen la fórmula (I), en la cual R^2 es alquilo(C_1-C_6) (preferiblemente metilo) o $-NH_2$.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual A es -O-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual A es -S-.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual A es $>NR^4$.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituidos, más preferiblemente en la cual dichos sustituyentes se seleccionan de alcoxi(C_1-C_6), amino, arilo(C_5-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9), y lo más preferible en la cual dichos sustituyentes incluyen cicloalquilo(C_3-C_{10}) o heterociclilo(C_1-C_9).

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxiiminilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9), formilo o ciano, más preferiblemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) o ciano, y lo más preferible hidrógeno, metilo, etilo o ciano.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^6 es amino, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, ciano o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes halógenos, más preferiblemente $-CF_3$ o $-CHF_2$.

Otros compuestos preferidos de esta invención son los que tienen la fórmula (I), en la cual R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos preferidos especificos de fórmula (I) son los siguientes:

2-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;

2-[5-(1-etilpropoxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-

metanosulfoni..iridina;
2-(5-ciclopen..loxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-..sopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluoro-4-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluoro-4-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-ciclohexilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentil..mino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometi..-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclopropi..metilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído; y
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

Otros compuestos de fórmula I incluyen los siguientes:
2-(5-isopr..ooxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;

2-(5-ciclohexiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-(5-metoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-piridina;
2-(5-etoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-(5-propoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-piridina;
2-(5-butoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-(5-pentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-piridina;
2-(5-sec-butoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-aliloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(5-ciclobutilmetoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(3-clorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(3-fluorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[3-trifluorometil-5-(3-trifluorometilbenciloxi)-pirazol-1-il]-piridina;
2-(5-benciloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(2-piridiloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(3-piridiloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(4-piridiloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[5-(naftalen-1-ilmetoxi)-3-

trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-iloximetil]-quinoleína;
5-metanosulfonil-2-[5-(4-metilbenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-[5-(4-clorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[5-(2-metilbenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-[5-(2-fluorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
2-[5-(2-clorobenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;
5-metanosulfonil-2-[5-(2-metoxibenciloxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-piridina;
2-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluoro-4-(5-ciclohexiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
4-(5-aliloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
4-(5-benciloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
5-isobutoxi-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentiloxi-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
2-(4-cloro-5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-(4-cloro-5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;
2-fluor-4-(4-formil-5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
2-fluor-4-(4-formil-5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
4-(4-cloro-5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-2-fluorobencensulfonamida;
4-(4-cloro-5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-2-

fluorobencensulfonamida;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-(5-isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;

1-[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metano-sulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metano-sulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[5-difluorometil-2- 5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-

pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-isopropilmetilamina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;

5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-

trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
isopropil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-metilamina;
ciclohexilmetil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
isopropil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-metilamina;
ciclohexilmetil-[2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;

[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(isopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonil-

piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-isopropilmetilamina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[3-difluorometil-5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;

[5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-ciclohexilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-

trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;

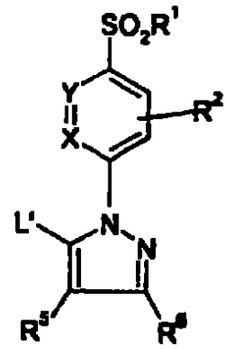
ciclohexilmetil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metoxi-1-metiletil)-amina;
sec-butil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
isopropil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[2-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclohexilamino-3-difluorometil-1-(6-

metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-(ciclohexilmetilamino)-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclohexilmetil-[5-difluorometil-2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-sec-butilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
[5-bencilamino-3-difluorometil-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;

1-[1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-(2-metoxi-1-metiletilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-sec-butilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(isopropilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
1-[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanona;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ácido 5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
sec-butil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
ciclopentil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
sec-butil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
bencil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-(2-metilalil)-amina;
ciclohexilmetil-[2-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-4-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-amina;
[5-ciclopentilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;

1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(2-metilalilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(4-metilciclohexilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(metoximetilmetilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclohexilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-[(piridin-1-ilmetil)-amino]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(1-etilpropilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-bencilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclobutilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-(bencilmetilamino)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
[5-bencilamino-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol; y
[5-(ciclohexilmetilamino)-1-(6-metanosulfonilpiridazin-3-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol.

La presente invención trata de nuevos intermedios y procesos para utilizar los compuestos de fórmula



IV'

en la cual L' es -OH, -SH, halógeno o $-NHR^6$;

X es CR^7 o N;

Y es CR^8 o N;

R^1 es alquilo(C_1-C_6) o $-NH_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (preferiblemente flúor), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9);

en la cual cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$, $-CF_3$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterociclilo(C_1-C_9), ariloxi(C_6-C_{10}), heteroariloxi(C_1-C_9), cicloalcoxi(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9)-O-; en la cual cada uno de dichos sustituyentes arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con

uno a tres restos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$ y $-CF_3$; en la cual dicho resto o sustituyente amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos elementos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) opcionalmente sustituidos, y dichos elementos están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), $-OCF_3$ o $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^5 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, alcoximinilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-,

cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_2-C_9), heteroariloxi(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_2-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^6 es hidrógeno, halógeno (más preferiblemente cloro o flúor, lo más preferible flúor), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)-(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-

(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^7 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-,

[alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^8 es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o flúor), 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-,

[cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

y las sales de dichos compuestos.

La presente invención también trata de una composición farmacéutica (es decir, para uso veterinario y humano) para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis (incluyendo osteoartritis, enfermedad de las articulaciones degenerativa, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil y artritis reumatoide), fiebre (incluyendo fiebre reumática y fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer (como el cáncer de tumores sólidos, incluyendo cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; malignidades hematopoyéticas, incluyendo leucemias y linfomas; enfermedad de Hodgkin; anemia aplástica, cáncer de piel y poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales,

aterosclerosis (incluyendo ruptura de placas ateroscleróticas), anuerisma aórtico (incluyendo aneurisma aórtico abdominal y aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos (agudos y crónicos), trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluyendo dolor lumbar y cervical, dolor de cabeza y dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos (como psoriasis, eccema, escleroderma y dermatitis), miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluyendo la diabetes de tipo I y II, la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias (como SIDA en seres humanos y FLV, FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia* (como la enfermedad de Lyme, eriliquiosis), enfermedades protozoarias (como malaria, giardia, coccidia), trastornos reproductivos (preferiblemente en ganado), y choque séptico en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable que resulta eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también trata de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la inhibición selectiva de COX-2

en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende una cantidad eficaz para la inhibición selectiva de COX-2 de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención de un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis (incluyendo osteoartritis, enfermedad de las articulaciones degenerativa, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil y artritis reumatoide), fiebre (incluyendo fiebre reumática y fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer (como el cáncer de tumores sólidos, incluyendo cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; malignidades hematopoyéticas, incluyendo leucemias y linfomas; enfermedad de Hodgkin; anemia aplástica, cáncer de piel y poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluyendo ruptura de placas ateroscleróticas), anuerisma aórtico (incluyendo aneurisma aórtico abdominal y aneurisma aórtico cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos (agudos y

crónicos), trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluyendo dolor lumbar y cervical, dolor de cabeza y dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos (como psoriasis, eccema, escleroderma y dermatitis), miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluyendo la diabetes de tipo I y II, la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias (como SIDA en seres humanos y FLV, FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia* (como la enfermedad de Lyme, eriliquiosis), enfermedades protozoarias (como malaria, giardia, coccidia), trastornos reproductivos (preferiblemente en ganado), y choque séptico en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, que resulta eficaz para tratar dicho trastorno.

La presente invención también trata de un método para tratar un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición selectiva de COX-2 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, gato, ganado o perro, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz para la inhibición selectiva de COX-2 de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también trata de un método o de 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 incluyendo un ser humano, gato, ganado o perro, en los cuales dichos procesos y enfermedades inflamatorios se definen como aparece anteriormente, y dicho compuesto inhibitorio se usa junto con uno o más principios terapéuticamente activos, bajo las siguientes condiciones:

A) cuando una articulación se ha inflamado gravemente, y también se ha sido infectada al mismo tiempo por bacterias, hongos, protozoos y/o virus, dicho compuesto inhibitorio se administra junto con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios y/o antivíricos;

B) cuando se desea un tratamiento múltiple del dolor y la inflamación, dicho compuesto inhibitorio se administra junto con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo formado esencialmente de:

(1) NSAID;

(2) antagonistas del receptor H^1;

(3) antagonistas del receptor de quinina-B^1 y -B^2;

(4) inhibidores de prostaglandinas seleccionados del grupo formado por antagonistas del receptor de PGD, PGF, PGI_2 y PGE;

(5) inhibidores del tromboxano A_2 (TXA_2);

(6) inhibidores de la 5-, 12- y 15-lipooxigenasa;

(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 hidrófilos;

(10) agentes inmunosupresores seleccionados de un grupo formado por ciclosporina, azatioprina y metotrexato;

(11) glucocorticoides antiinflamatorios;

(12) penicilalmina;

(13) hidroxicloroquina;

(14) agentes antigota, incluyendo colchicina; inhibidores de la xantina-oxidasa, incluyendo alopurinol; y

agentes uricosúricos seleccionados de probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona;

C) cuando se están tratando síndromes, síntomas y trastornos de enfermedades que se encuentran en mamíferos geriátricos, dicho compuesto inhibitorio se administra junto con uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo formado esencialmente por:

(1) agentes terapéuticos cognitivos para contrarrestar la pérdida y deterioro de la memoria;

(2) fármacos antihipertensores y otros fármacos cardiovasculares, que se pretende que contrarresten las consecuencias de la aterosclerosis, la hipertensión, la isquemia miocárdica, la angina, la insuficiencia cardiaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados del grupo formado por:

a. diuréticos;

b. vasodilatadores;

c. antagonistas del receptor β-adrenérgico;

d. inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina-II (inhibidores de ACE), solos u opcionalmente junto con inhibidores de la endopeptidasa neutra;

e. antagonistas del receptor de la angiotensina II;

f. inhibidores de la renina;

g. bloqueantes del canal de calcio;

h. agentes simpatolíticos;

i. agonistas α_2-adrenérgicos;

j. antagonistas del receptor α-adrenérgico; e

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

(3) agentes antineoplásicos seleccionados de:

a. fármacos antimitóticos seleccionados de:

i. vinca-alcaloides seleccionados de:

[1] vinblastina; y

[2] vincristina;

(4) secretagogos de la hormona del crecimiento;

(5) analgésicos potentes;

(6) anestésicos locales y sistémicos; y

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

La expresión "tratar", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a revertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o afección al cual se aplica la expresión, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. La expresión "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, hace referencia al acto de tratar, y "tratar" se define inmediatamente arriba.

La expresión "ganado", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a cuadrúpedos domesticados, que incluyen los que se crían por su carne y por diversos subproductos, por ejemplo, un animal bovino incluyendo el 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*, las cabras domésticas y otros miembros del género *Capra*; cuadrúpedos domesticados que se crían para labores especializadas, como su uso como bestia de carga, por ejemplo un animal equino incluyendo los caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género *Equus*, o su uso para labores de rastreo y guardia, por ejemplo un animal canino incluyendo los perros domésticos y otros miembros del género *Canis*; y cuadrúpedos domesticados que se crían principalmente para fines recreativos, por ejemplo miembros del género *Equus* y *Canis*, así como un animal felino incluyendo los gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género *Felis*.

La expresión "animales de compañía", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a gatos y perros. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "perro(s)" denota cualquier miembro de la especie *Canis familiaris*, de la cual hay un gran número de razas diferentes. Aunque las determinaciones en el laboratorio de la actividad biológica se hayan llevado a cabo con una raza concreta, se contempla que los compuestos inhibitorios de la presente invención sean útiles para tratar el dolor y la inflamación en cualquiera de

estas numerosas razas. Los perros representan una clase particularmente preferida de pacientes, porque es sabido que son muy susceptibles a procesos inflamatorios crónicos, como la osteoartritis y la enfermedad de articulación degenerativa, que en perros a menudo es producto de una diversidad de enfermedades del desarrollo, por ejemplo displasia de cadera y osteocondrosis, así como de lesiones traumáticas en las articulaciones. Los NSAID convencionales, si se utilizan en terapia canina, presentan un potencial para producir reacciones gastrointestinales adversas graves y otras reacciones adversas, incluyendo toxicidad renal y hepática. Los efectos gastrointestinales, como ulceraciones simples o múltiples, incluyendo la perforación y la hemorragia del esófago, estómago, duodeno o intestino delgado o grueso, normalmente son debilitantes pero también pueden ser graves o incluso mortales.

La expresión "tratar trastornos reproductivos (preferiblemente en ganado)", tal como se utiliza en la presente, hace referencia al uso de inhibidores de COX-2 de la invención en mamíferos, preferiblemente ganado (ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras o caballos), durante el ciclo del estro, para controlar la aparición del estro mediante el bloqueo de la señal uterina para la lisis del cuerpo amarillo luteínico, es decir, las prostaglandinas de la serie F, y después eliminar la inhibición cuando se desea la aparición del estro. Hay casos en los que resulta útil controlar o sincronizar el momento del estro, en especial cuando se va a llevar a cabo una inseminación artificial o una transferencia de embriones. Este uso también incluye mejorar la tasa de supervivencia de los embriones en ganado gestante. El bloqueo de la liberación de prostaglandinas de la serie F puede ejercer varias acciones beneficiosas, incluyendo la reducción de las contracciones uterinas, la mejora del flujo sanguíneo uteroplacental, el apoyo del reconocimiento de la gestación, y el retraso de la lisis del cuerpo amarillo luteínico en el momento en que habría aparecido el estro si el animal no se hubiera quedado preñado (alrededor del día 21 de la

gestación). Este tratamiento también abroga los efectos del estrés en la reproducción. Por ejemplo, las reducciones en la fertilidad provocadas por un calor excesivo, un balance energético negativo y otras tensiones que tienen un componente mediado por COX-2, como el aborto inducido por estrés como el calor, el transporte, juntar al animal con otros animales, las palpaciones, las infecciones, etc.. Este tratamiento también es útil para controlar el momento del parto, que viene acompañado por una liberación de prostaglandinas de la serie F que conducen a la lisis del cuerpo amarillo luteínico. La inhibición de COX-2 bloquea la aparición del parto prematuro en ganado, permitiendo que el vástago tenga tiempo de madurar antes del nacimiento. También hay casos en los que el control del momento del parto resulta una herramienta útil para la gestión de animales preñados.

La presente invención también incluye compuestos marcados de modo isotópico, que son idénticos a los que aparecen en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, 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 dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos, se encuentran dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados de modo isotópico de la presente invención, por ejemplo los que llevan incorporados isótopos radiactivos como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución en tejidos del sustrato y/o del fármaco. Los isótopos tritiados, es decir ^{3}H, y el carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, una

sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas y de diagnóstico, como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados de modo isotópico de fórmula I de esta invención y sus profármacos en general pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, mediante la sustitución de un reactivo no marcado de forma isotópica por un reactivo marcado de forma isotópica que puede adquirirse con facilidad.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I. Esta invención también incluye métodos para tratar o prevenir trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la inhibición selectiva de COX-2, que comprenden administrar profármacos de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxi, éster de ácido carboxílico, sulfonamida o carboxílico libres (en especial alquilo-NH-, arilo-NH-, heteroarilo-NH-, heterociclilo-NH-, cicloalquilo-NH-, alquilo-S- y alquilo-(S=O)-) pueden convertirse en profármacos (como alquilaril-N-, arilheteroarilo-N-, arilheterociclilo-N-, arilcicloalquilo-N-, etc. (es decir, la disustitución de "N")). Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos, están unidos de modo covalente mediante enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos que aparecen en la naturaleza, que habitualmente se indican con 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 carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos de modo covalente a los sustituyentes anteriores de fórmula I, a través de la cadena lateral del profármaco de carbono carbonilo. Los profármacos también incluyen grupos metabólicamente lábiles, como éteres, acetatos, mercaptanos y sulfóxidos.

El que trabaja en la técnica apreciará que los compuestos de la invención resultan útiles para tratar una diversidad de enfermedades. El que trabaja en la técnica también apreciará que cuando se utilizan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, éstos pueden combinarse con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes como los inhibidores de TNF-α, como anticuerpos monoclonales anti-TNF y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (como Enbrel^{R}), metotrexato en dosis bajas, lefunimida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse junto con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser utilizados junto con los compuestos de la invención incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales (en lo sucesivo NSAID) como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina, inhibidores de COX-2 como celecoxib y rofecoxib, analgésicos y terapias intraarticulares como costicosteroides y ácidos hialurónicos como hialgano y sinvisc.

El principio activo de la presente invención puede administrarse junto con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados

del grupo formado esencialmente por las clases de estos inhibidores, y sus ejemplos incluyen inhibidores de la metaloproteinasa de matriz, inhibidores de la agrecanasa, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de la liberación y procesamiento de IL-1, ra IL-1, antagonistas del receptor H^1; antagonistas del receptor B^1 y B^2 de quinina; inhibidores de las prostaglandinas como antagonistas del receptor de PGD, PGF, PGI^2 y PGE; inhibidores del tromboxano A_2 (TXA2); inhibidores de la 5- y 12-lipooxigenasa; 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 hidrófilos; agentes inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina, azatioprina y metotrexato; glucocorticoides antiinflamatorios; penicilalmina; hidroxicloroquina; agentes antigota, por ejemplo colchicina, inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo alopurinol, y agentes uricosúricos, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con agentes anticancerosos como endostatina y angiostatina, o fármacos citotóxicos como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxótero y alcaloides, como vincristina, y antimetabolitos como metotrexato.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con fármacos antihipertensores y otros fármacos cardiovasculares que se pretende que contrarresten las consecuencias de la aterosclerosis, incluyendo la hipertensión, la isquemia miocárdica, incluyendo la angina, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio, seleccionados de vasodilatadores como hidralazina, antagonistas del receptor β-adrenérgico como propranolol, bloqueantes del canal de calcio como nifedipina, agonistas α_2-adrenérgicos como clonidina, antagonistas del receptor α-adrenérgico como prazosina, e
inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (antihipercolesterolémicos) como lovastatina o atorvastatina.

El principio activo de la presente invención también puede administrarse junto con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivíricos o similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con agentes del SNC como antidepresivos (como sertralina), fármacos anti-Parkinson (como L-dopa, requip, mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP 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 óxido nítrico-sintasa neuronal), agonistas de $5\text{-}HT_{ID}$ como sumatriptano, elitriptano, rizatriptano y zolmitriptano, y fármacos anti-Alzheimer como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina y metrifonato.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse junto con agentes de la osteoporosis como roloxifeno, lasofoxifeno, droloxifeno o fosomax, y agentes inmunosupresores como FK-506 y rapamicina.

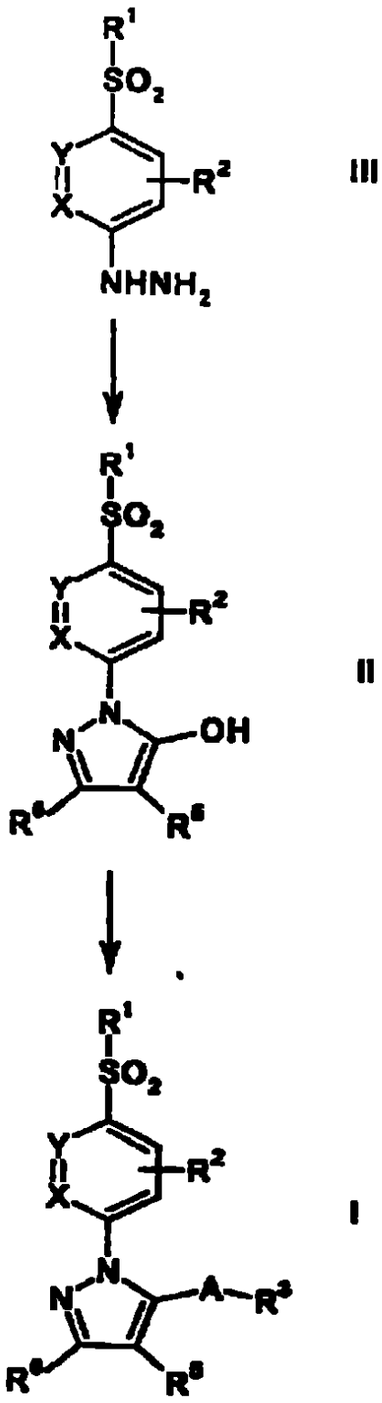
La presente invención trata de una formulación de los principios activos de la presente invención, por sí solos o con uno o más agentes terapéuticos que forman la combinación deseada, incluyendo cuando estos fármacos diferentes tienen diversas semividas, mediante la creación de formas de liberación controlada de dichos fármacos con diversos tiempos de liberación, con lo que se logra una dosificación relativamente uniforme; o en caso de pacientes no humanos, una forma de dosificación en el pienso medicada, en la cual dichos fármacos utilizados juntos están presentes mezclados en dicha composición de pienso. Según la presente invención, se proporciona además la coadministración, en la cual se logra la combinación de fármacos mediante la administración simultánea de dichos fármacos que se van a suministrar juntos; incluyendo la coadministración por medio de diferentes formas de dosificación y vías de administración; el uso de combinaciones según programas de dosificación diferentes pero regulares y continuos, con lo cual se

mantienen los niveles plasmáticos deseados de dichos fármacos implicados en el paciente que se está tratando, aunque los fármacos individuales que forman dicha combinación no se administren a dicho paciente de modo simultáneo.

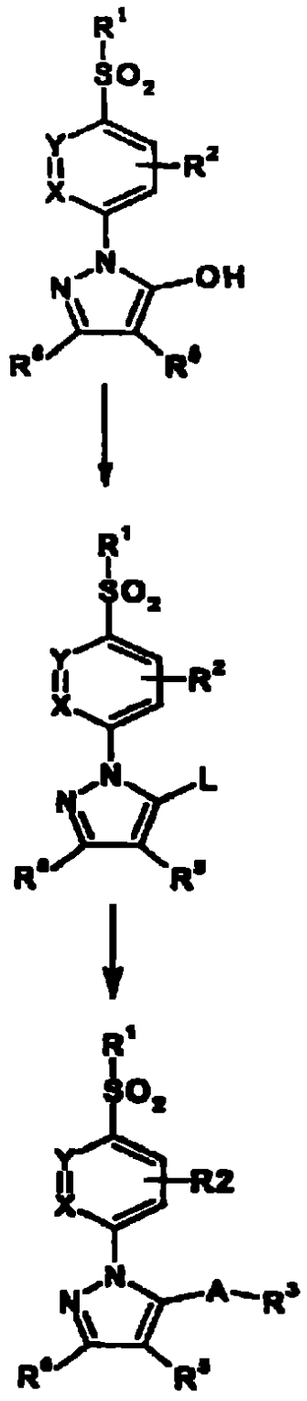
Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los siguientes esquemas de reacción y análisis. A menos que se indique lo contrario, de R^1 a R^8, X, Y e A en los esquemas de reacción y el análisis que sigue, son como se han definido anteriormente.

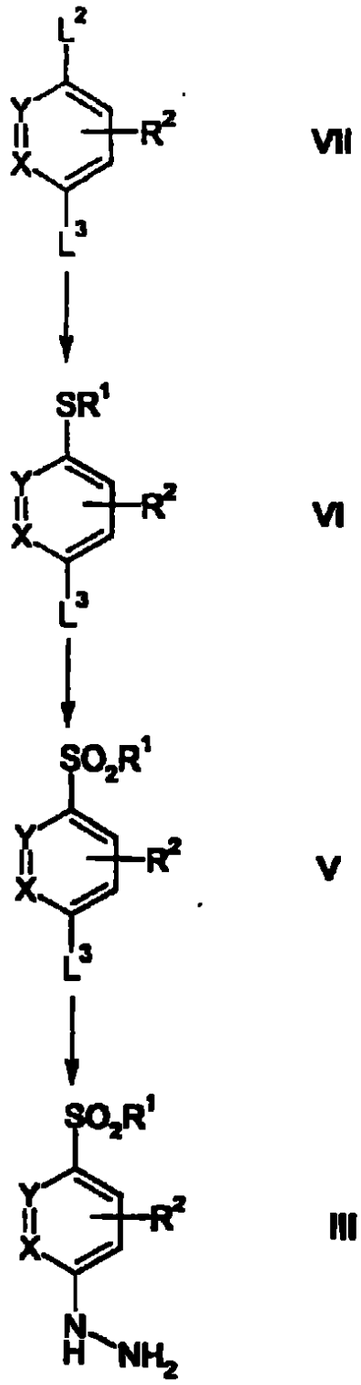
ESQUEMA 1


R1
SO2
Y
X
R2
NHNH2
III
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
OH
R6
R6
II
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
A
R3
R6
R6
I

ESQUEMA 2

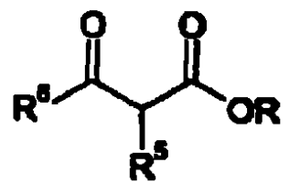

R1
SO2
Y
X
R2
N
N
OH
R4
R5
II
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
L
R4
R5
IV
R1
SO2
Y
X
R2
N
N
A
R3
R4
R5
I

ESQUEMA 3



El esquema 1 ilustra un método para sintetizar compuestos de fórmula I, en el cual "A" es -O-, y R^3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) o heterociclilo(C_1-C_6). Haciendo referencia al esquema 1, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula II mediante una reacción con un compuesto de fórmula R^3L, en la cual L es un grupo saliente, en presencia de una base en un disolvente adecuado. Los grupos salientes adecuados incluyen haluros, como cloruro o bromuro, o ésteres o equivalentes de ésteres. Los ejemplos de compuestos de fórmula R^3L incluyen halógenos, ésteres o equivalentes de ésteres (como acilimidazol y dialquilamida), preferiblemente halógenos, ésteres y acilimidazol. También puede añadirse yoduro de potasio a la mezcla de reacción. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio y trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMSO, DMF, THF, dioxano y acetonitrilo. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, durante un periodo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula III mediante una reacción con un compuesto de fórmula



en la cual R es alquilo(C_1-C_6), como el éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutírico, en un disolvente adecuado bajo condiciones ácidas, neutras o básicas. Los disolventes adecuados incluyen metanol, DMF, DMSO, agua o una mezcla de éstos. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Esta reacción en general se lleva a cabo a una

temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, durante un periodo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula III están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos muy conocidos por los que trabajan en la técnica, o según el esquema 3. Los compuestos de fórmula III pueden prepararse mediante el método descrito en Vavrina et al., Collection Czechoslov. Chem. Commun., vol. 37, 1721 (1972), y que se incorpora a la presente como referencia. El regioisómero de pirazol (Ia') también puede prepararse a partir de la correspondiente 1,3-dicetona y heteroarilhidrazina, según otros métodos muy conocidos en la técnica.

El esquema 2 hace referencia a una preparación alternativa de los compuestos de fórmula I. Haciendo referencia al esquema 2, los compuestos de fórmula I se preparan a partir de los compuestos de fórmula IV, en la cual L es un grupo saliente como cloruro o bromuro, mediante reacción con un compuesto de fórmula R^3AH, en presencia de una base y un disolvente polar. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio y trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, como etanol, metanol, propanol o butanol; sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamina (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol, más preferiblemente etanol. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula IV se preparan a partir de los compuestos de fórmula II mediante una reacción con un reactivo halogenante en un disolvente polar. Los reactivos halogenantes adecuados incluyen cloruro de oxalilo, $POCl_3$, $POBr_3$, $SOCl_2$ o PCl_5, preferiblemente $POCl_3$. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-

dimetilacetamina (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente DMF. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente polar, durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Los compuestos de fórmula II se preparan según los métodos del esquema 1.

El esquema 3 hace referencia a la preparación de los compuestos de fórmula III, que son los intermedios utilizados en el esquema 1. Haciendo referencia al esquema 3, los compuestos de fórmula III se preparan a partir de los compuestos de fórmula V, mediante reacción con hidrazina en presencia de un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, como etanol, metanol, propanol o butanol; sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamina (DMA) o N-metil-2-pirrolidinona (NMP), preferiblemente un alcohol, más preferiblemente etanol. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 140°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente polar. Preferiblemente, el producto se aisla como una sal, como la sal hidrocloruro.

El compuesto de fórmula V se prepara a partir de un compuesto de fórmula VI mediante una reacción con un reactivo oxidante en presencia de un disolvente. Los oxidantes adecuados incluyen ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, perborato de sodio u Oxone^{R} (se prefiere Oxone^{R}). Los disolventes o mezclas de disolventes adecuados incluyen metanol-agua, dioxano-agua, tetrahidrofurano-agua, cloruro de metileno o cloroformo, preferiblemente metanol-agua. Las temperaturas adecuadas para la reacción mencionada varían desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente la temperatura puede variar desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C (es decir, la temperatura ambiente). La reacción se completa en

aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente en aproximadamente 16 horas.

El compuesto de fórmula VI se prepara a partir de un compuesto de fórmula VII mediante una reacción con un disulfuro o alquiltiosulfonato de metilo de fórmula R^1S-L, en la cual L es alquiltio o metilsulfonato, en presencia o ausencia de una base en un disolvente polar. Las bases adecuadas incluyen alquil-litio, como n-butil-litio, y los disolventes adecuados incluyen éter, benceno y THF. Esta reacción en general se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -78°C a 0°C, durante aproximadamente 1 a 8 horas.

Los compuestos de fórmula VII están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos muy conocidos por los que trabajan en la técnica.

A menos que se indique lo contrario, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. En general, las reacciones se llevarán a cabo a una presión desde aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a la presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de formula I que son de naturaleza básica, son capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque estas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo resulta 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 convertir ésta simplemente en el compuesto de base libre mediante un tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan con facilidad mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente de un ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un

disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa 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 básicos de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos de fórmula I que también son de naturaleza ácida, por ejemplo, cuando R^2, R^4, R^5 o R^6 incluyen un resto -COOH, tetrazol u otro resto ácido, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de estas sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, y en particular las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos en la presente. Estas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.. Estas sales pueden prepararse con facilidad tratando los correspondientes compuestos ácidos con una disolución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporar la disolución resultante hasta la sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando disoluciones de alcanoles inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y

después evaporar la disolución resultante hasta la sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquier caso, se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar la finalización de la reacción y el máximo rendimiento del producto.

MÉTODO PARA ENSAYAR LAS ACTIVIDADES BIOLÓGICAS

La actividad de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se demostró mediante los siguientes ensayos:

Ensayos in vitro en seres humanos

Ensayo COX-1 basado en células humanas

Se diluyó sangre periférica humana obtenida de voluntarios sanos hasta un volumen 1/10 con una disolución 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 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Las plaquetas entonces se lavaron con tampón para plaquetas (tampón Hanks (exento de Ca) que contenía BSA al 0,2% y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas lavadas humanas (PLV) se suspendieron en tampón para plaquetas a una concentración de $2,85 \times 10^8$ células/ml, y se almacenaron a temperatura ambiente hasta su utilización. La suspensión de PLV (partes alícuotas de 70 µl, final $2,0 \times 10^7$ células/ml) se colocó en una placa con fondo en U de 96 pocillos, y se añadieron partes alícuotas de 10 µl de cloruro de calcio 12,6 mM. Las plaquetas se incubaron con A23187 (final 10 µM, Sigma) con el 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 mediante la adición de EDTA (final 7,7 mM), y se cuantificó TxB2 en el sobrenadante utilizando un kit de radioinmunoensayo (Amersham) según 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 *et al.*, *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Células endoteliales de vena umbilical

humana confluentes (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo plano de 96 pocillos se lavaron con 80 ml de RPMI1640 que contenía FBS al 2%, y se incubaron con hIL-1β (concentración final 300U/ml, R&D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después de lavar, las HUVEC activadas se incubaron con el compuesto de ensayo (concentración final 0,1 nM-1 μM) 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 Hanks que contenía BSA al 0,2%, Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. Se cuantificó 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, el metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante utilizando un método de radioinmunoensayo (anticuerpo, Preseptive Diagnostics, SPA, Amersham).

Ensayos caninos in vitro

Los siguientes ensayo de COX-1 y COX-2 basados en células caninas se han publicado en 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.

Protocolo para la evaluación de la actividad COX-1 canina

Los compuestos fármacos de ensayo se solubilizaron y diluyeron el día anterior al ensayo con 0,1 ml de DMSO/9,9 ml de disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS), y se almacenaron durante la noche a 4°C. El día 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 la temperatura ambiente, y el plasma rico en plaquetas resultante entonces se trasladó a un nuevo tubo para llevar a cabo otros procedimientos. Las plaquestas se lavaron mediante centrifugación a 1500 x g durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Las plaquetas se lavaron con tampón de Hanks que incluía tampón para plaquetas (exento de Ca) con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,2% y HEPES 20 mM. Las muestras de plaquetas entonces se ajustaron a $1,5 \times 10^7$ ml, después de lo cual se añadió 50 μl de ionóforo de calcio (A23187) junto con

una disolución de cloruro de calcio, a 50 µl de la dilución del compuesto fármaco de ensayo en placas, para producir unas concentraciones finales de A23187 1,7 µM y Ca 1,26 mM. Entonces se añadió 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 mediante la adición de 20 µl de EDTA 77 mM. Las placas entonces se centrifugaron a 2000 x g durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual se ensayó 50 µl del sobrenadante para detectar tromboxano B_2 (TXB_2) mediante un inmunoensayo de enzimas (EIA). Se calcularon los pg/ml de TXB_2 a partir de la línea patrón incluida en cada placa, a partir de lo cual fue posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-1 y los valores CI_{90} para los compuestos fármacos de ensayo.

Protocolo para la evaluación de la actividad COX-2 canina

Se utilizó una línea celular de histiocitoma (parecida a los macrófagos) canina de la American Type Culture Collection, denominada DH82, para establecer el protocolo para evaluar la actividad de inhibición de COX-2 de diversos compuestos fármacos de ensayo. Se añadió a matraces de estas células 10 µg/ml de LPS, después de lo cual los matraces de cultivo se incubaron durante la noche. En el ensayo de COX-2, se utilizaron las mismas diluciones de los compuestos fármacos de ensayo que las descritas anteriormente para el protocolo de COX-1, y se prepararon el día anterior al ensayo. Las células se recogieron de los matraces de cultivo mediante rascado, y después se lavaron con medio de Eagle mínimo (MEM) combinado con suero bovino fetal al 1%, se centrifugaron a 1500 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 le añadieron 50 µl de ácido araquidónico en MEM, para producir una concentración final de $1,6 \times 10^5$ células/ml. Las suspensiones de muestras de ensayo se incubaron durante 1 hora y después se centrifugaron a 1000 rpm durante 10 minutos a 4°C, después de lo cual se

trasladaron partes alícuotas de 50 µl de cada muestra de fármaco de ensayo a placas EIA. El EIA se llevó a cabo para la prostaglandina E_2 (PGE_2), y se calculó la concentración en pg/ml de PGE_2 a partir de la línea patrón incluida en cada placa. A partir de estos datos es posible calcular el porcentaje de inhibición de COX-2 y los valores CI_{50} para los compuestos fármacos de ensayo. Se llevaron a cabo investigaciones repetidas de la inhibición de COX-1 y COX-2 a lo largo de varios meses. Los resultados se promediaron y se calculó una única proporción COX-1:COX-2.

Los ensayos de sangre completa para COX-1 y COX-2 son conocidos en la técnica, como los métodos descritos en 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). Estos métodos pueden aplicarse con sangre felina, canina o humana, según sea necesario.

Ensayos *in vivo*

Edema de pata inducido por carragenano en ratas

Se dejaron en ayunas durante la noche ratas Sprague-Dawley macho (5 semanas, Charles River, Japón). Se dibujó una línea utilizando un rotulador poŕ encima del tobillo en la pata trasera derecha, y se midió el volumen de la pata (V0) mediante el desplazamiento del agua utilizando un pletismómetro (Muromachi). Los animales recibieron por vía oral vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%), o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 g de peso corporal). Una hora después, los animales se inyectaron por vía transdérmica con λ-carragenano (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en disolución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975), y tres horas después se midió el volumen de la pata (V3) y se calculó el aumento del volumen (V3-V0). Puesto que la máxima inhibición que se logra con los NSAID convencionales es de 60-70%, se calcularon los valores DE_{30}.

Ulceración gástrica en ratas

Se evaluó la ulcerogenicidad gástrica del compuesto de ensayo mediante una modificación del método convencional (Ezer *et al., J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655, 1976; Cashin *et al., J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330-336, 1977). Ratas Sprague-Dawley macho (5 semanas, Charles River, Japón), en ayunas durante la noche, tomaron por vía oral un vehículo (hipromelosa al 0,1% o Tween 80 al 5%), o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 g de peso corporal). Seis horas después, los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical. Se retiraron los estómagos y se inflaron con una disolución de formaldehído al 1% (10 ml). Los estómagos se abrieron mediante un corte a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que mostraron al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluyendo la equimosis), se calculó la incidencia de la ulceración. Durante el experimento, los animales no tuvieron acceso a agua o alimentos.

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

La potencia inhibitoria *in vivo* de un compuesto de ensayo contra la actividad COX-1 y COX-2 puede evaluarse utilizando un procedimiento *ex vivo* en sangre completa canina. Tres perros recibieron una dosificación de 5 mg/kg del compuesto de ensayo, administrado mediante sonda oral en vehículo de hipromelosa al 0,5%, y tres perros se dejaron sin tratar. Se recogió una muestra de sangre en la hora cero de todos los perros del estudio antes de la dosificación, seguida de una recogida de muestras de sangre 2 y 8 horas después de la dosificación. Se prepararon tubos de ensayo que contenían 2 µl de (A) el ionóforo de calcio A23187 que produce una concentración final de 50 µM, que estimula la producción de tromboxano B_2 (TXB_2) para la determinación de la actividad COX-1; o (B) lipopolisacárido (LPS) que produce una concentración final de 10 µg/ml, que estimula la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2), para la determinación de la actividad COX-2. Se utilizaron tubos de ensayo con vehículo sin estimular como controles. Se añadió una muestra

de sangre de 500 µl a cada uno de los tubos de ensayo descritos con anterioridad, después de lo cual se incubaron a 37°C durante una hora en el caso de los tubos de ensayo que contienen el ionóforo de calcio, y durante la noche en el caso de los tubos de ensayo que contienen LPS. Después de la incubación, se añadió 10 µl de EDTA para producir una concentración final de 0,3%, con el fin de evitar la coagulación del plasma, que a veces se produce después de descongelar muestras de plasma congeladas. Las muestras incubadas se centrifugaron a 4°C, y la muestra de plasma resultante de aproximadamente 200 µl se recogió y se almacenó a -20°C en placas de 96 pocillos de polipropileno. Con el fin de determinar los puntos finales para este estudio, se utilizaron kits de inmunoensayo de enzimas (EIA) obtenidos en Cayman, para medir la producción de TXB_2 y PGE_2, utilizando el principio de unión competitiva del marcador a un anticuerpo y la determinación del punto final mediante colorimetría. Las muestras de plasma se diluyeron hasta aproximadamente el intervalo de las cantidades patrón que se suministrarían en un kit de ensayo de diagnóstico o de investigación, es decir, 1/500 para TXB_2 y 1/750 para PGE_2.

Análisis de los datos

Se utilizaron los paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Cencepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con el compuesto de ensayo y el grupo control se analizaron utilizando ANOVA. Los valores CI_{50} (DE_{30}) se calcularon a partir de la ecuación para la línea de regresión lineal logarítmica de la concentración (dosis) frente al porcentaje de inhibición.

La mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo descritos a continuación se ensayaron mediante al menos uno de los métodos descritos anteriormente, y mostraron unos valores CI_{50} desde 0,001 µM a 3 µM, con respecto a la inhibición de COX-2 en los ensayos caninos y humanos.

La selectividad de COX-2 puede determinarse mediante

una proporción, en términos del valor de CI_{50} de la inhibición de COX-1 frente a la inhibición de COX-2. En general, puede decirse que un compuesto que muestra una proporción de inhibición COX-2/COX-1 mayor que 5, tiene una buena selectividad de COX-2.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, anal, bucal o tópica a los mamíferos (incluyendo seres humanos, perros, gatos, caballos y ganado).

En general, estos compuestos se administran de modo más deseable a los seres humanos en una dosis que varían desde 0,01 mg a 100 mg por kg de peso corporal diarios, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso, sexo y estado del sujeto que se está tratando, del estado de enfermedad que se está tratando y la vía de administración concreta elegida. Sin embargo, un nivel de dosificación que se encuentra en el intervalo desde 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal diario, en dosificaciones únicas o divididas, se emplea de modo más deseable en los seres humanos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad.

Estos compuesto se administran de modo más deseable 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 diarios, que varía desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20,0 mg/kg/día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 12,0 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10,0 mg/kg/día, y lo más preferible desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 8,0 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por sí solos o junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, mediante cualquiera de las vías previamente indicadas, y esta administración puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Más en concreto, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en

una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables inertes en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Estos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc.. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse de modo apropiado. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en estas formas de dosificación a unos niveles de concentración que varían desde 5% a 70% en peso, preferiblemente desde 10% a 50% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dipotasio y glicina, junto con diversos disgregantes como almidón y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo resultan muy útiles para formar comprimidos los agentes lubricantes, como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el principio activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, y si se desea también con agentes emulsionantes y/o suspensores, junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de éstos.

Una composición preferida para perros comprende una forma de dosificación peroral líquida ingerible, seleccionada del grupo formado por una disolución, suspensión, emulsión, emulsión inversa, elixir, extracto, tintura y concentrado, que se añade opcionalmente al agua que bebe el perro que se está tratando. Cualquiera de estas formas de dosificación líquidas, cuando se formula según los métodos muy conocidos en la técnica, puede administrarse directamente al perro que se está tratando, o puede añadirse al agua que bebe el perro que se está tratando. Por otra parte, la forma líquida concentrada se formula para ser añadida primero a una cantidad dada de agua, de la cual puede extraerse una cantidad alícuota para la administración directa al perro, o para la adición al agua que bebe el perro.

Una composición preferida suministra una liberación retardada, sostenida y/o controlada de dicho inhibidor de COX-2 selectivo antiinflamatorio. Estas composiciones preferidas incluyen todas las formas de dosificación que producen ≥80% de inhibición de la actividad de la isoenzima COX-2, y dan como resultado una concentración plasmática de dicho inhibidor de al menos 3 veces más que la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; aún más preferiblemente durante al menos 16 horas; todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas; y lo más preferible durante al menos 24 horas. Preferiblemente, incluidas dentro de las formas de dosificación descritas anteriormente, se encuentran las que producen ≥80% de inhibición de la actividad de la isoenzima COX-2, y dan como resultado una concentración plasmática de dicho inhibidor de al menos 5 veces más que la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, aún más preferiblemente durante al menos 20 horas, y lo más preferible durante al menos 24 horas. Más preferiblemente, se incluyen las formas de dosificación descritas anteriormente que producen ≥90% de inhibición de la actividad de la

isoenzima COX-2, y dan como resultado una concentración plasmática de dicho inhibidor de al menos 5 veces más que la CI_{50} de COX-2 durante al menos 4 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas, aún más preferiblemente durante al menos al menos 20 horas, y lo más preferible durante al menos 24 horas.

Para la administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete, o en propileglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deben estar tamponadas de modo adecuado (preferiblemente pH>8) si fuera necesario, y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas disoluciones acuosas resultan adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas resultan adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles se lleva a cabo con facilidad mediante técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica. Además, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica cuando se tratan trastornos inflamatorios de la piel, y esto se lleva a cabo preferiblemente mediante cremas, gelatinas, geles, pastas, ungüentos y similares, según la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal del ingrediente activo. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente (por ejemplo, 10°C a 32°C), pero líquido a la temperatura rectal, y se fundirá en el recto o la vagina para liberar el principio activo. Estos materiales son polietilenglicoles, mantequilla de cacao, supositorios y cera.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de una

manera convencional.

Para la administración transdérmica, pueden prepararse parches transdérmicos según la tecnología de administración de fármacos conocida, y aplicarse a la piel de un mamífero, preferiblemente un ser humano o un perro, que va a ser tratado, después de lo cual el principio activo, debido a sus características de solubilidad formuladas, migra a través de la epidermis y hacia el interior de las capas dérmicas de la piel, donde se incorpora como parte de la circulación general, y en último término proporciona una distribución sistémica del principio activo a lo largo de un periodo de tiempo extenso y deseado. También se incluyen implantes que se colocan 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. Este implante se formula según principios y materiales bien conocidos, que se emplean habitualmente en esta tecnología de administración, y pueden prepararse de tal forma que suministran una liberación controlada, sostenida y/o retardada del principio activo hacia la circulación sistémica del paciente. Estos implantes subepidérmicos (subcuticulares) proporcionan la misma facilidad de instalación y eficacia de administración que los parches transdérmicos, pero sin la limitación de ser sometidos a una degradación, daño o retirada accidental, como consecuencia de estar expuestos sobre 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 se encuentran 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 sólo con fines ilustrativos, y no pretenden restringir el alcance de la presente invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes

ejemplos no limitantes, en los que a menos que se indique lo contrario: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio bajo presión reducida con un baño de hasta 60°C; las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC), y los tiempos de reacción se incluyen sólo como ilustración; los puntos de fusión (p.f.) están sin corregir (el polimorfismo puede dar como resultado diferentes puntos de fusión); se aseguró la estructura y pureza de todos los compuestos aislados mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas prerrevestidas de gel de sílice Merck 60 F-254), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN) o espectroscopía de infrarrojos (IR). Los datos de IR se obtuvieron en un FTIR 8200 (espectrómetro SHIMAZU). Los rendimientos aparecen sólo como ilustración. La cromatografía de resolución rápida se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 (malla ASTM 230-400). Los datos espectrales de masa de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de la cromatografía líquida se recogieron en un detector selectivo de masas/cromatografía líquida (LC/MCD) Hewlett Packard 1100. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Luna C-18 con dimensiones de 3,0 x 150 mm. El caudal era de 0,425 ml/minuto, con 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 espectrómetro de masas es la electronebulización a presión atmosférica en el modo de ion positivo, con un voltaje del fragmentor de 50 voltios. Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) utilizando cloroformo deuterado (99,8% D), metanol (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente, a menos que se indique lo contrario, con relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales utilizadas son: s = singulete, d

= doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, a = 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-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina

Se disolvió 2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ol (616 mg) en dimetilformamida (DMF) (7,5 ml), seguido de la adición de carbonato de potasio (K_2CO_3) (1,1 g) y yoduro de isopropilo (510 mg). La mezcla de reacción entonces se agitó a 75°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de una disolución de acetato de etilo:benceno 2:1. La capa orgánica se lavó con una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N (50 ml), se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante recristalización en 10 ml de isooctano:diclorometano 2:1, para producir el compuesto del título (308 mg).

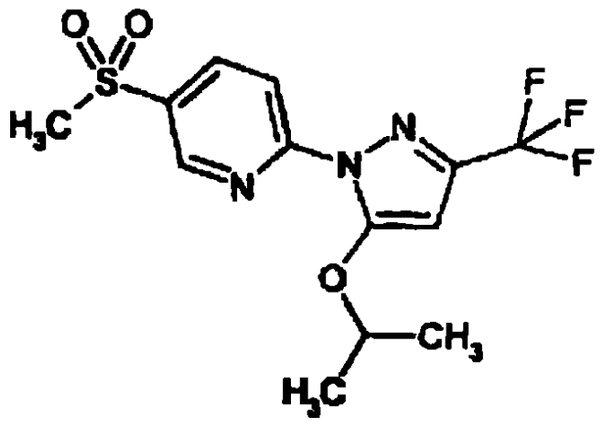
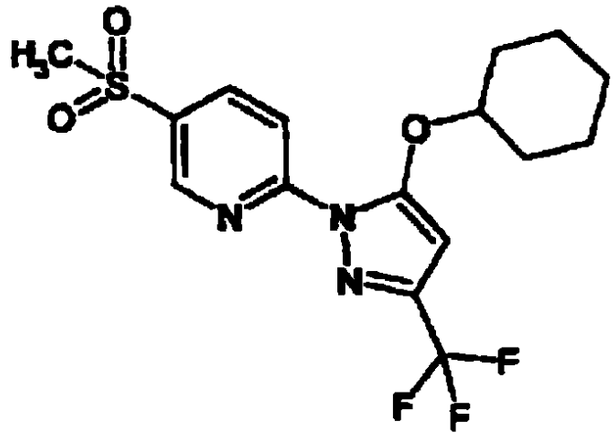
Los compuestos de la tabla 1 se prepararon según el método del ejemplo 1, sustituyendo el haluro de alquilo o cicloalquilo apropiado.

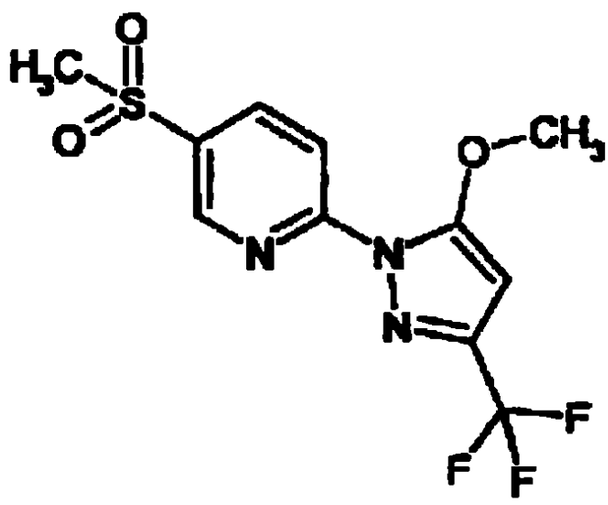
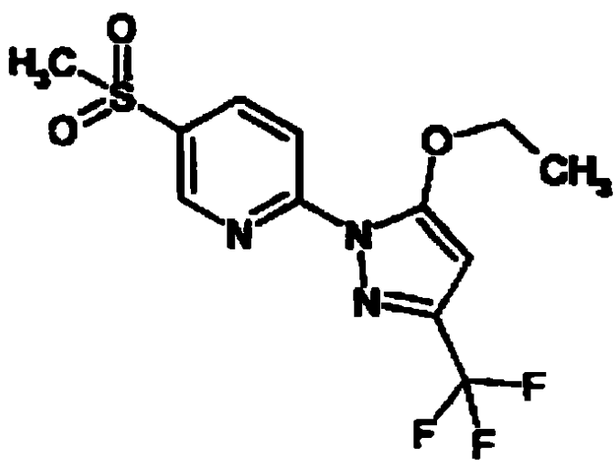
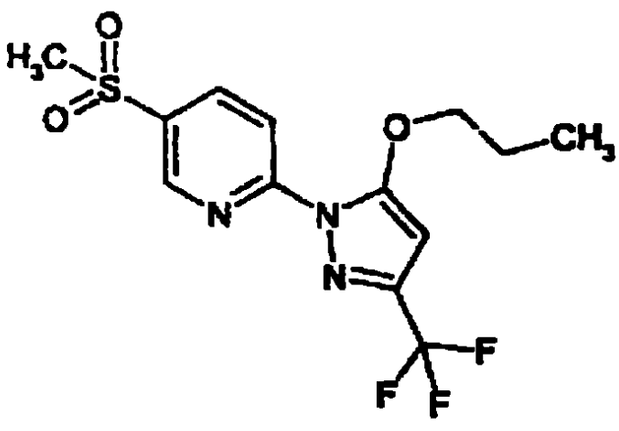
Los compuestos de los ejemplos 3-13 y 17-24 se prepararon utilizando el yoduro de alquilo o cicloalquilo, y el tiempo de reacción es desde 1,5 horas a aproximadamente 24 horas.

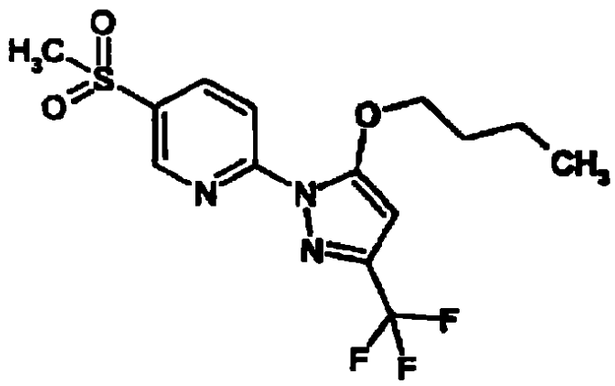
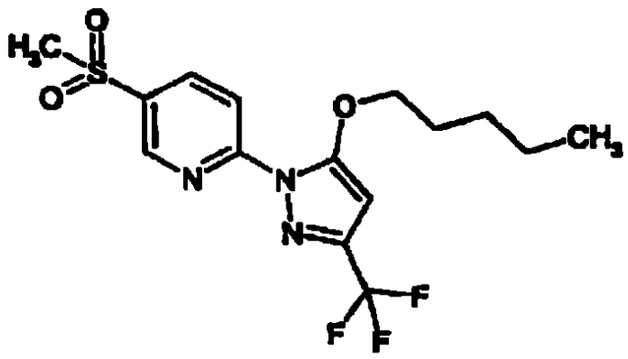
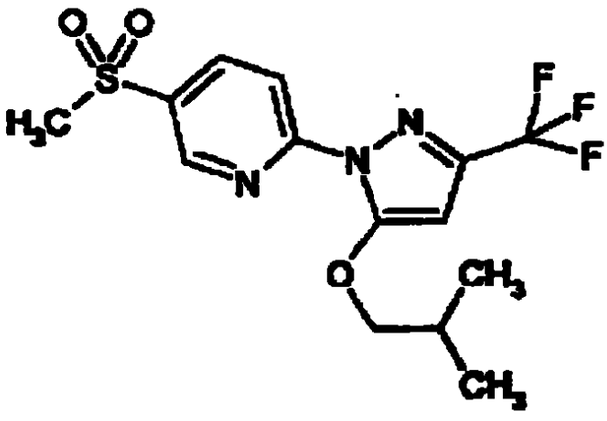
Los compuestos de los ejemplos 14-16 y 26-31 se prepararon utilizando el bromuro o cloruro de alquilo o

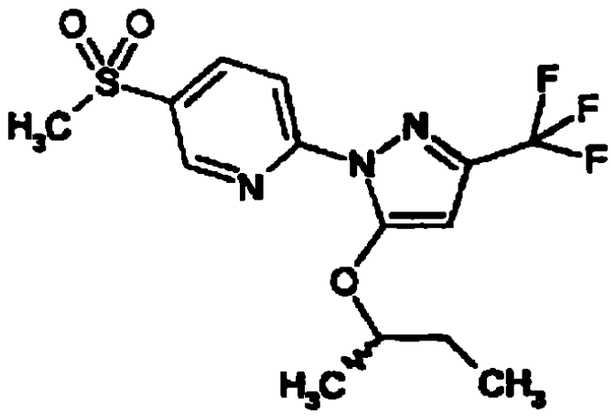
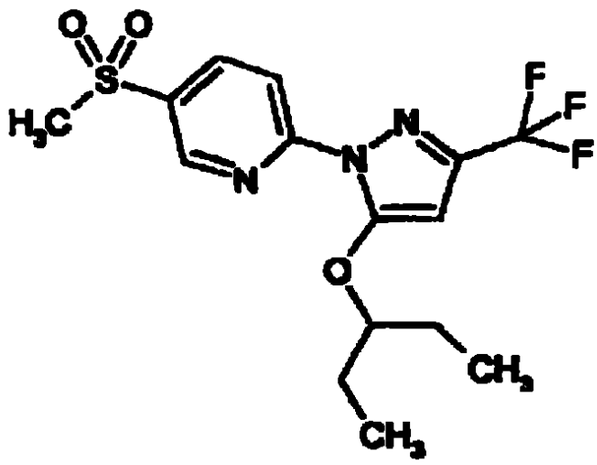
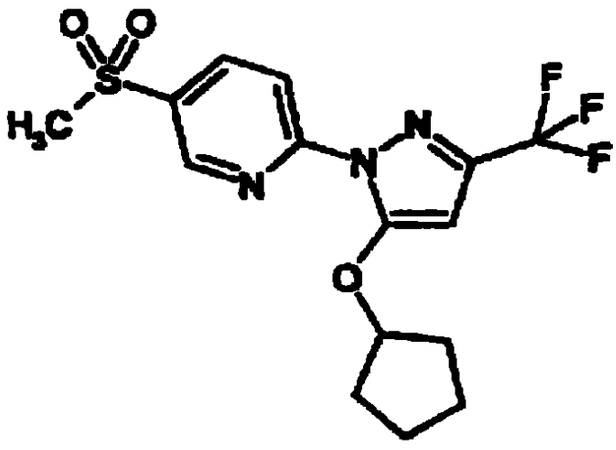
cicloalquilo. Cuando se utilizó el bromuro de alquilo o el cloruro de alquilo, se añadieron también 2 equivalentes de yoduro de potasio a la mezcla de reacción.

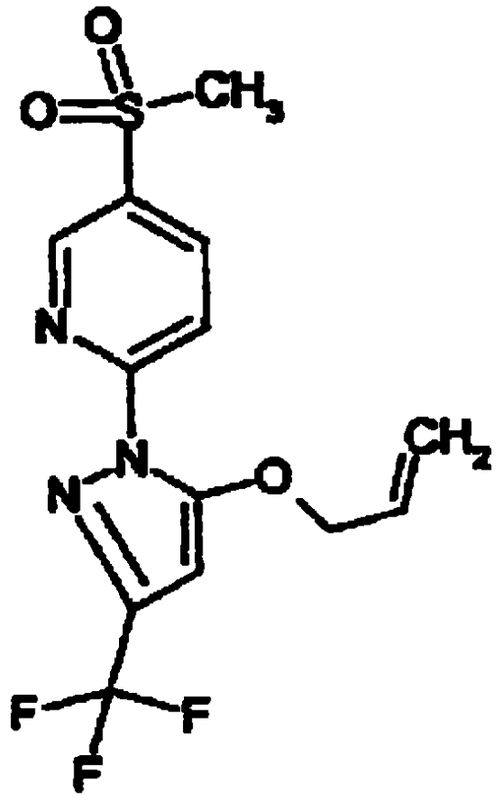
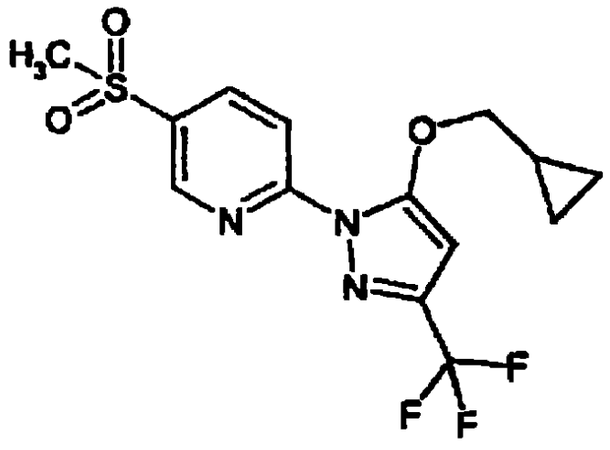
TABLA 1

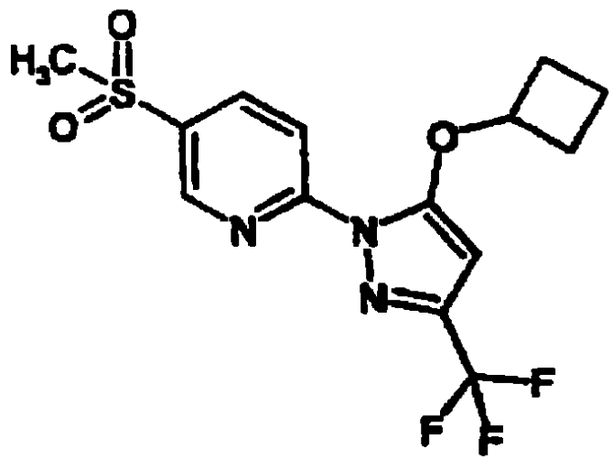
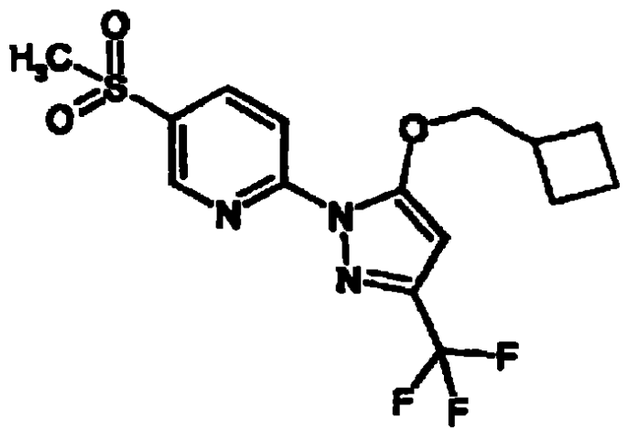
Ejemplo	Fórmula	LC	MS
2		6,494	350
3		9,73	390,1

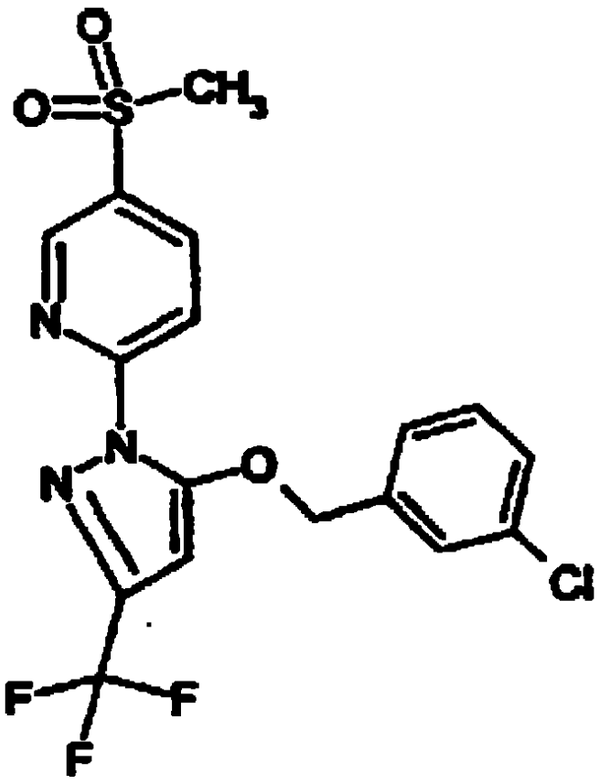
4		4,318	322
5		5,454	336
6		7,064	350

7		8,486	364
8		10,034	378,1
9		8,504	364,1

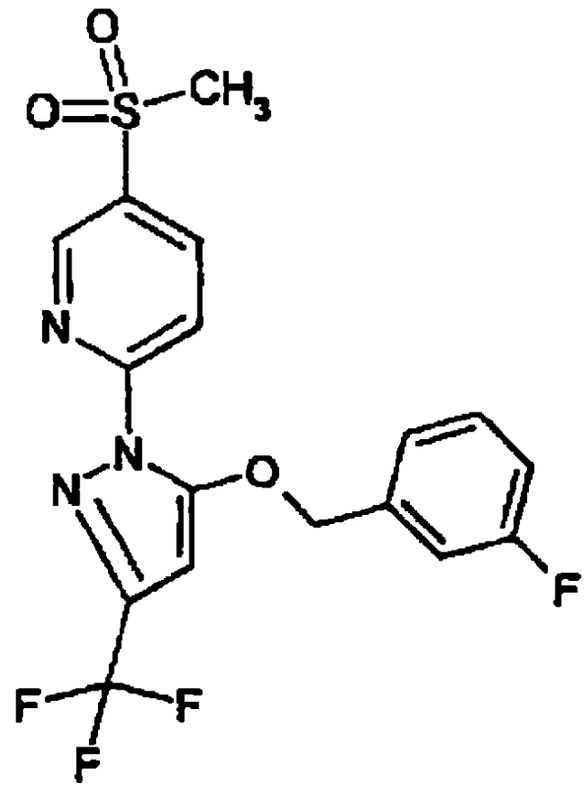
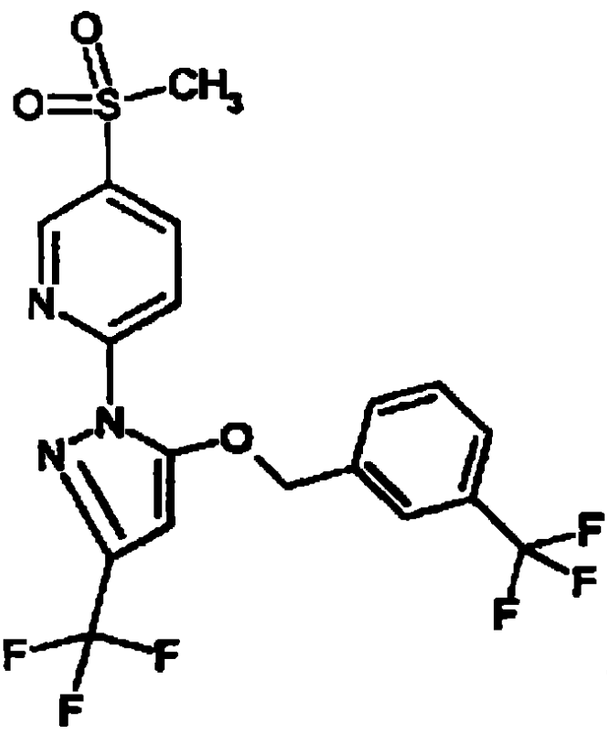
10		7,89	364
11		9,151	378,1
12		8,456	376,1

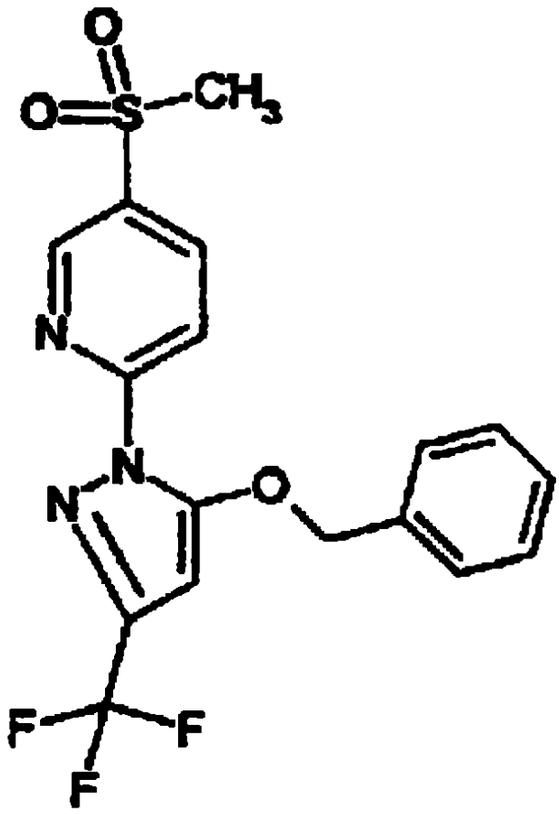
13		6,249	348
14		7,047	362

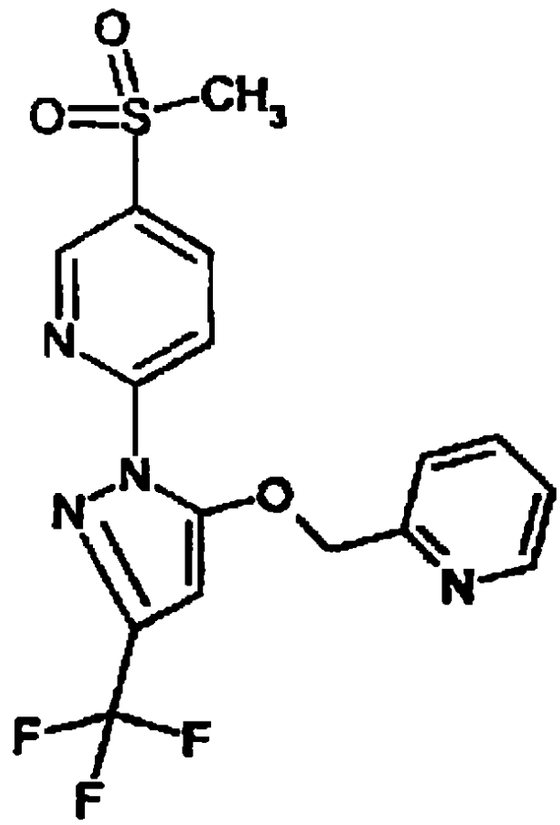
15		7,439	362,1
16		9,011	376

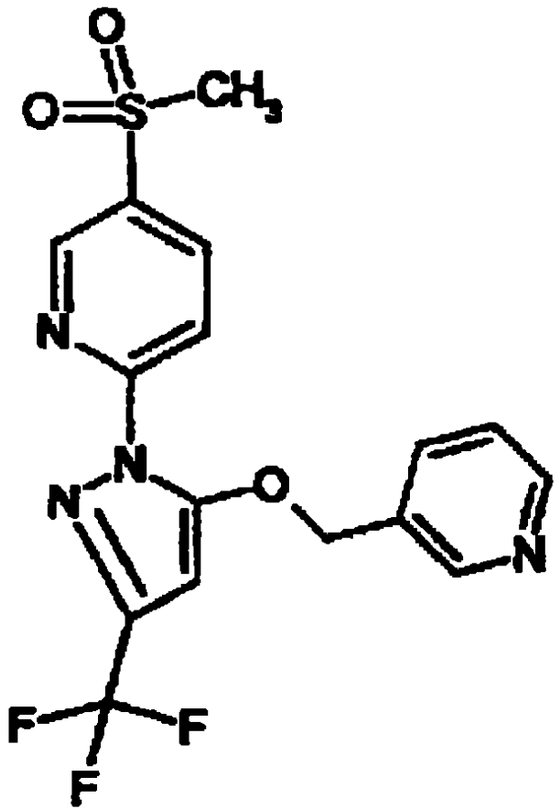
17		9,753	432

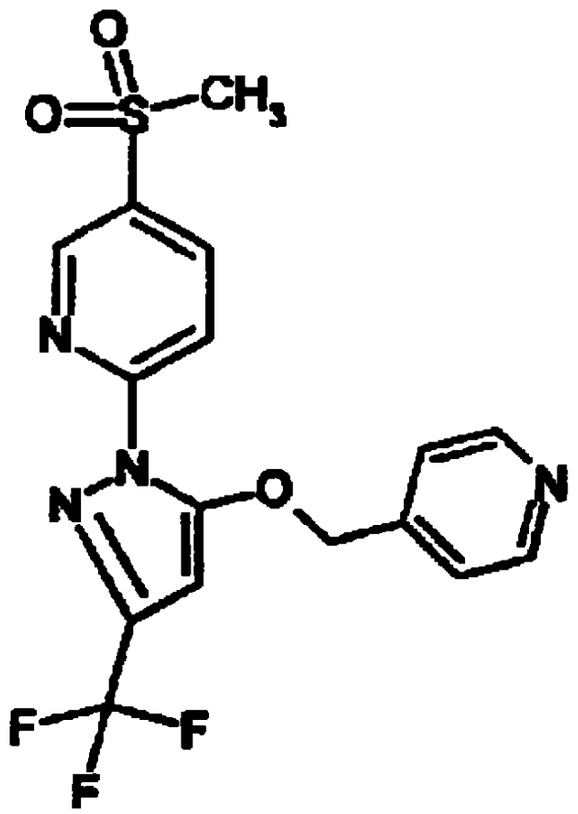
321

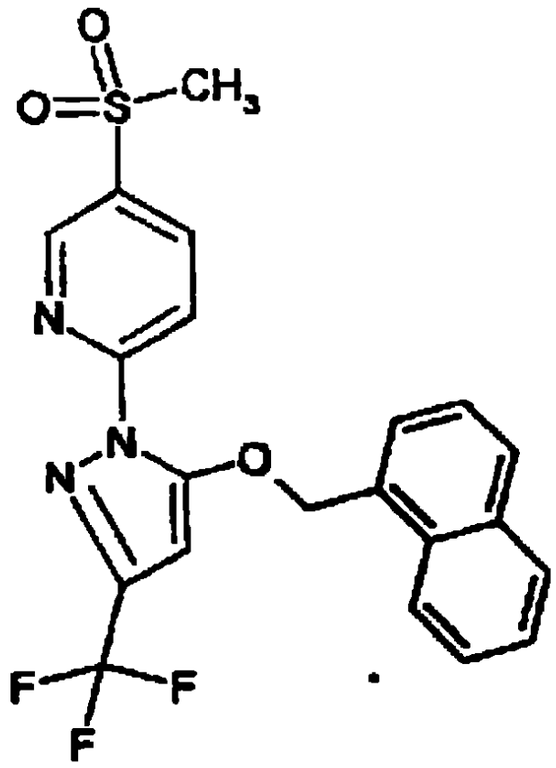
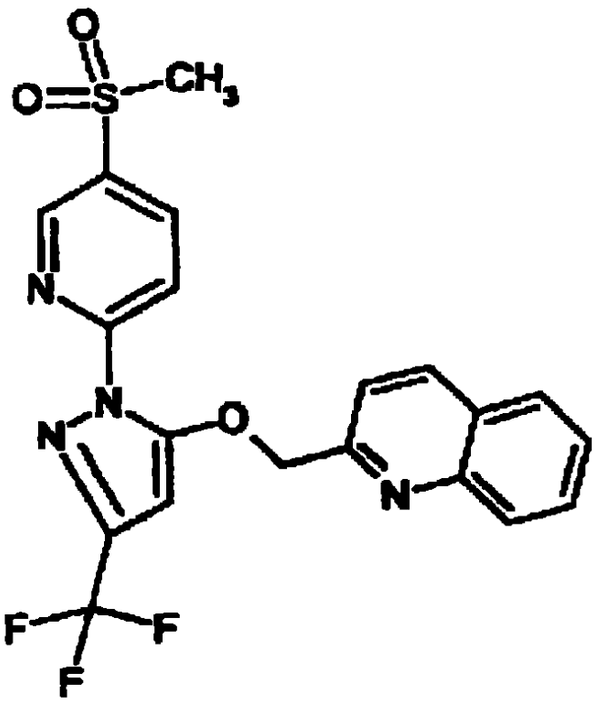
18		8,483	416,1
19		10,036	466,1

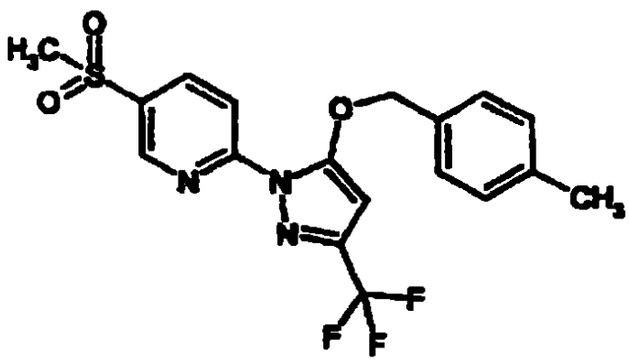
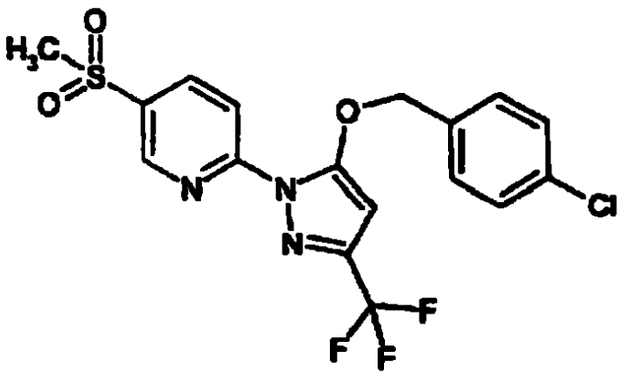
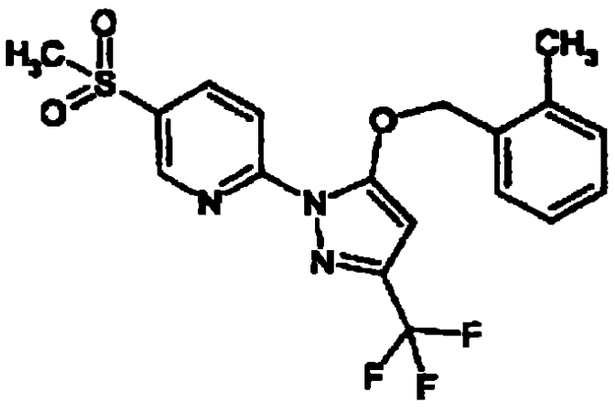
20		8,369	398,1

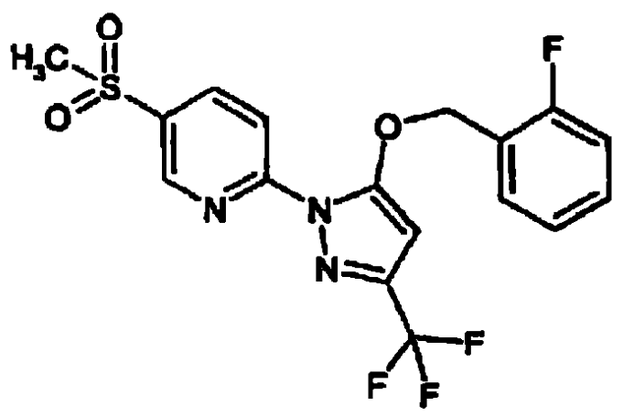
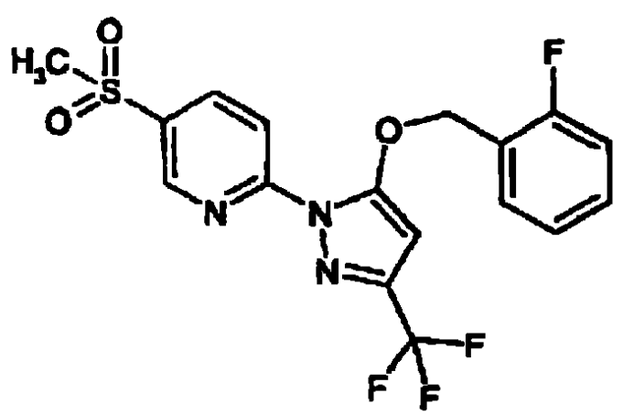
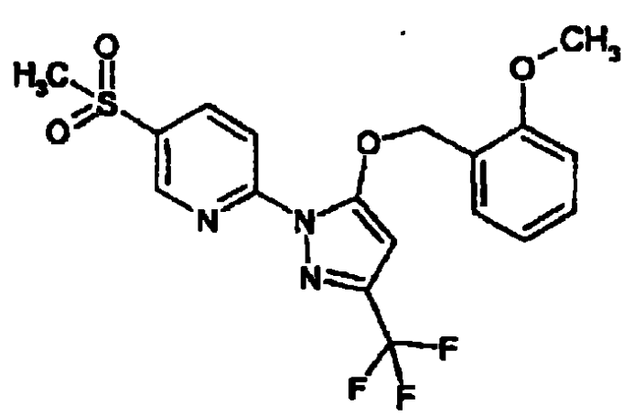
21		4,576	399,1

22		2,525	399,1

23		8,563	399,1

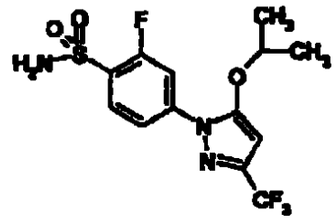
24		10,404	448,1
25		7,675	449,1

26		9,528	412,1
27		9,756	432
28		9,474	412,1

29		8,472	416
30		9,897	432
31		8,846	428,1

EJEMPLO 32

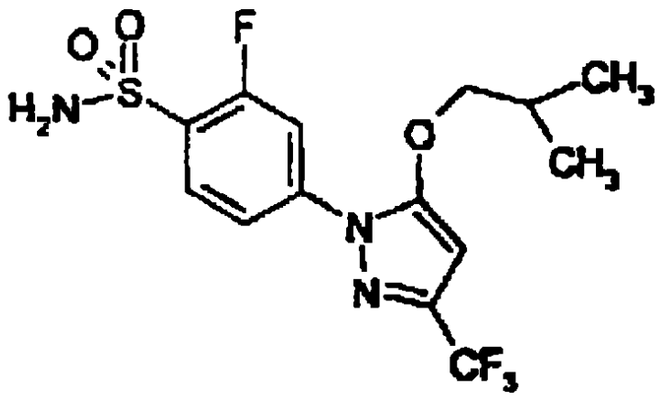
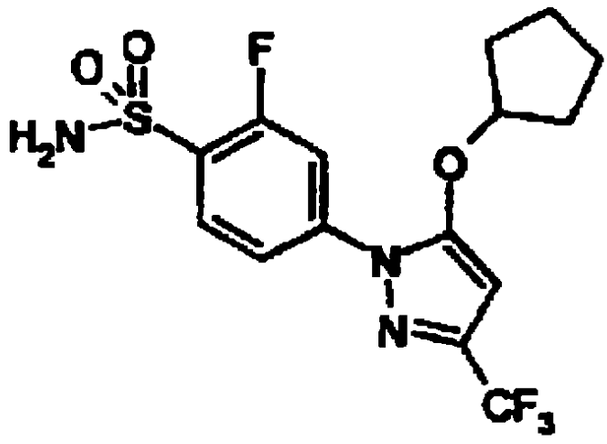
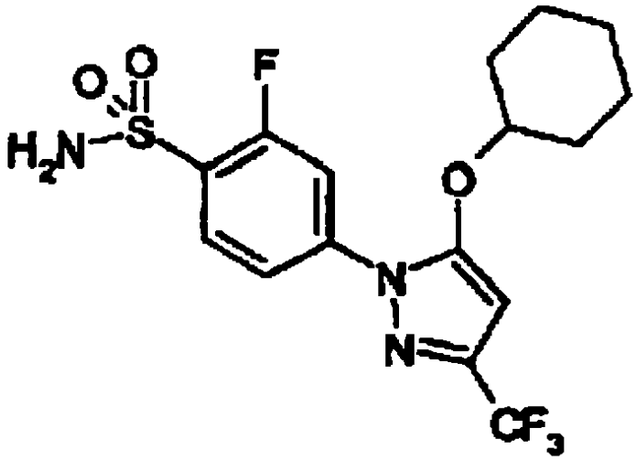
2-fluoro-4-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida

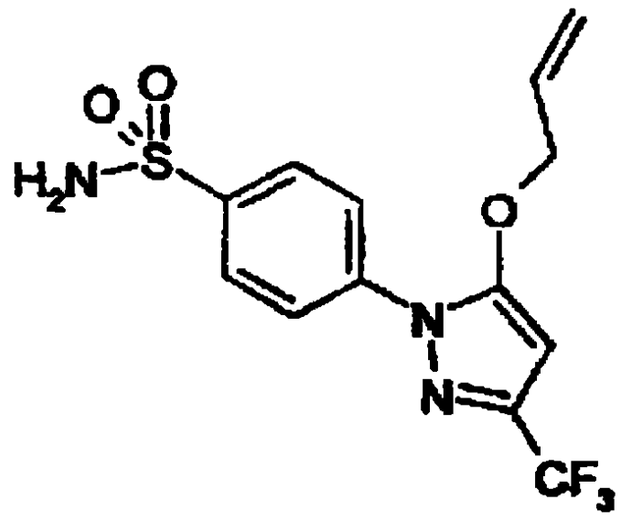
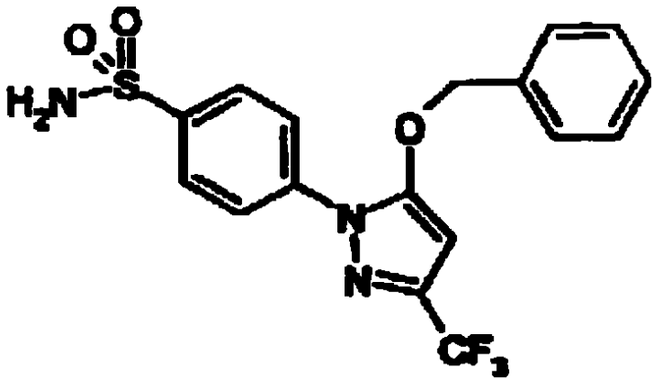


Se mezclaron 2-fluoro-4-(5-hidroxi-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencensulfonamida (163 mg) y carbonato de potasio (276 mg) en dimetilformamida, seguido de la adición de yoduro de isopropilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N (10 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y benceno (25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para producir el producto bruto, que se purificó mediante una placa de gel de sílice preparativa utilizando hexano:acetato de etilo 5:2, para producir el compuesto del título (32 mg). El compuesto del título se caracterizó mediante cromatografía líquida de alta presión/espectrometría de masas en tándem, y produjo un tiempo de retención de 7,523 minutos y tenía un ion molecular a 368 AMU.

Los compuestos de la tabla 2 se prepararon según unos métodos análogos al ejemplo 32, sustituyendo el pirazol y haluro apropiados.

TABLA 2

Ej.	Estructura	LC	MS
33		9,066	382,1
34		9,249	394,1
35		10,334	408,1

36		6,316	348,0
37		8,063	398,1

EJEMPLO 38

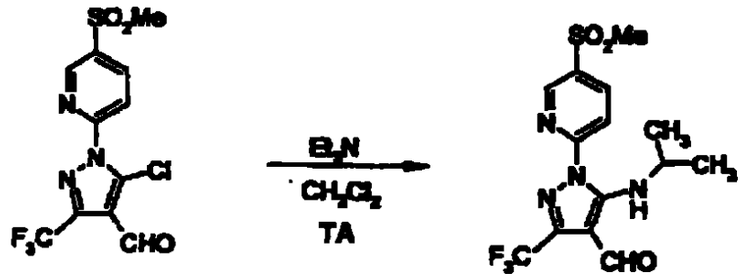
2-(5-isopropoxi-4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina

Se disolvieron 2-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina (105 mg) y NCS (N-clorosuccinimida) (200 mg) en DMF bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción entonces se diluyó con una disolución de acetato de etilo:benceno 2:1 (100 ml), y se lavó con una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó

mediante recristalización en isooctano:cloruro de metileno 2:1, para producir el compuesto del título (13 mg, 11%, MS:384,1).

EJEMPLO 39

5-isopropilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

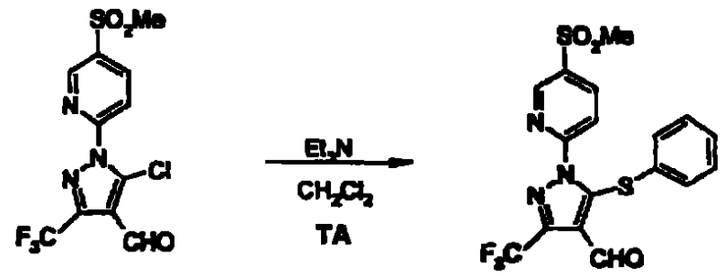


Una disolución de cloroaldehidopirazol (40 mg, 0,113 mmol) en diclorometano seco (1 ml) se trató secuencialmente con isopropilamina (11 ul, 1,1 equiv.) y trietilamina (19 ul, 1,2 equiv.), y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se suspendió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para producir el producto bruto. Una purificación mediante cromatografía de resolución rápida produjo 6 mg (14%) del producto. como un sólido de cloro blanco pálido.

La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 8,12 minutos y 377 AMU, respectivamente.

EJEMPLO 40

1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-fenilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

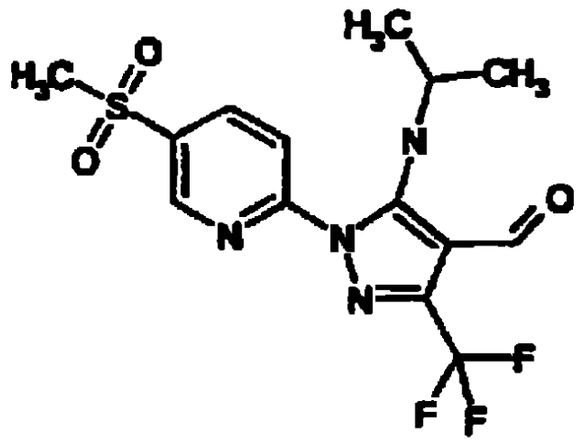
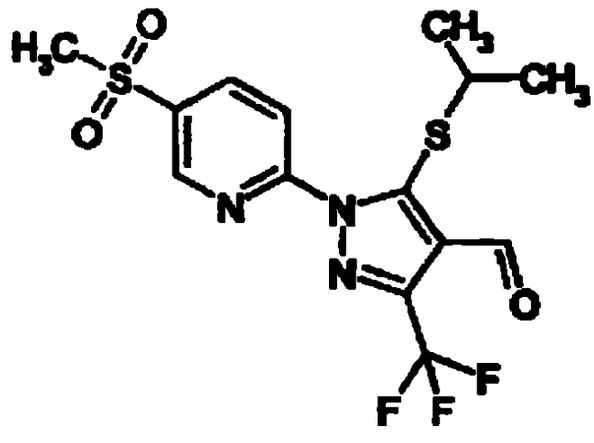


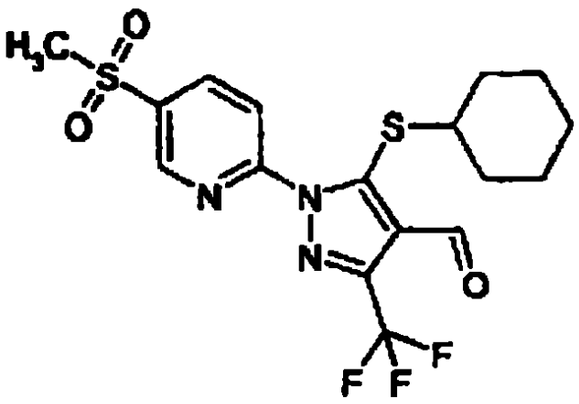
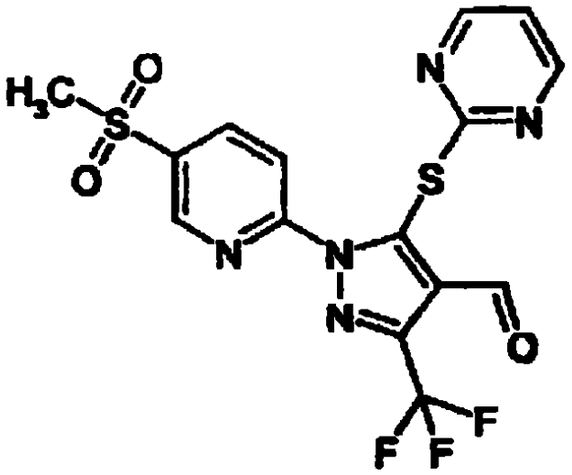
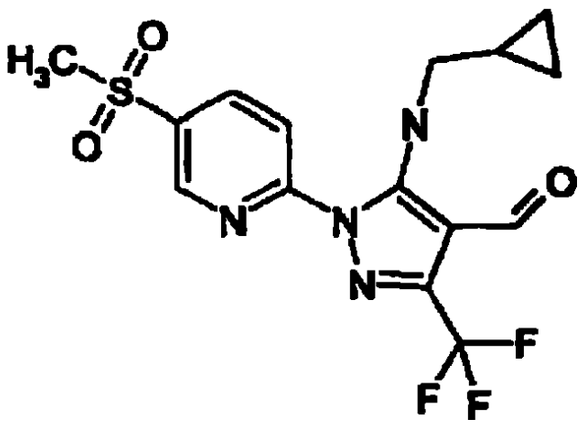
Una disolución de cloroaldehidopirazol (40 mg, 0,113 mmol) en diclorometano seco (1 ml) se trató secuencialmente

con tiofenol (13 µl, 1,1 equiv.) y trietilamina (19 µl, 1,2 equiv.), y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se suspendió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para producir 47 mg (98%) del producto como un sólido de cloro blanco pálido. La estructura se confirmó mediante LCMS (tiempo de retención 8,32 minutos, ion molecular 428).

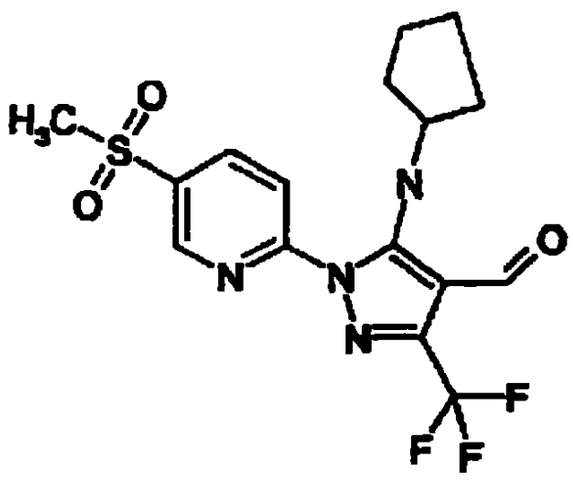
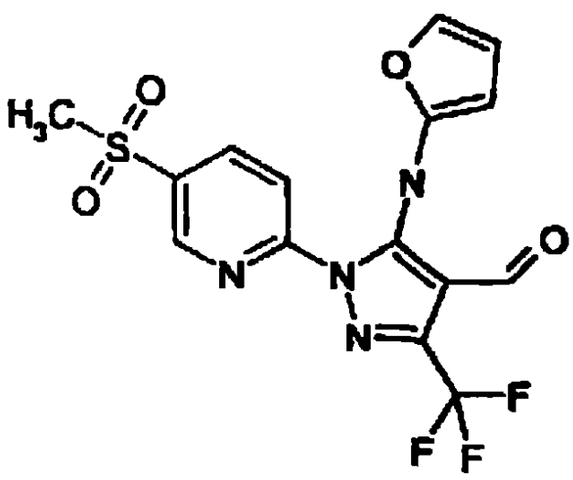
Los compuestos de la tabla 3 se prepararon según los métodos de los ejemplos 39-40 sustituyendo el pirazol, tiol y amina apropiados.

TABLA 3

Ejemplo	Estructura molecular	MS (M+H)	TA
41		377	8,12
42		394	8,01

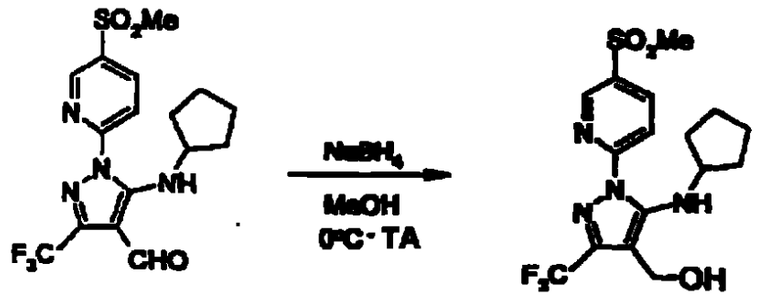
43		434	10,63
44		428	2,5
45		388	2,8

335

46		402	3,5
47		417	

EJEMPLO 48

[5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol



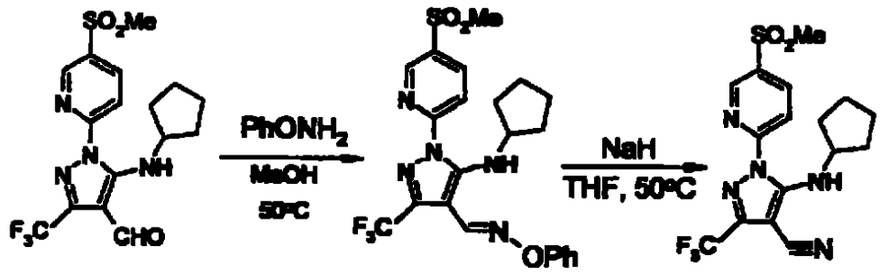
Una disolución del aldehído (ejemplo 46) (50 mg) en metanol seco (3 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con

borohidruro de sodio (1,2 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (metanol al 2%/cloruro de metileno) para producir 30 mg (60%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 6,98 minutos y 405 AMU, respectivamente.

EJEMPLO 49

5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

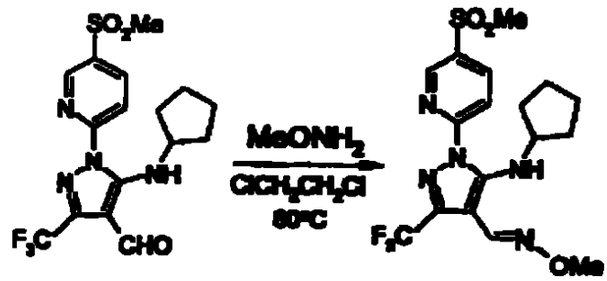


Una disolución del aldehído (ejemplo 46) (50 mg) en metanol seco (3 ml) se trató con feniloxiamina (1,2 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó y se concentró para producir la oxima intermedia. Este intermedio inmediatamente se suspendió en tetrahidrofurano y se trató con hidruro de sodio (aproximadamente 2 equivalentes), y se calentó hasta 50°C. Después de completar la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla bruta se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para producir el producto bruto. Una purificación con TLC preparativa (metanol al 2%/cloruro de metileno) produjo 4 mg (8%) del nitrilo deseado como un sólido de color blanco.

La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 10,36 minutos y 400,1 AMU, respectivamente.

EJEMPLO 50

O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

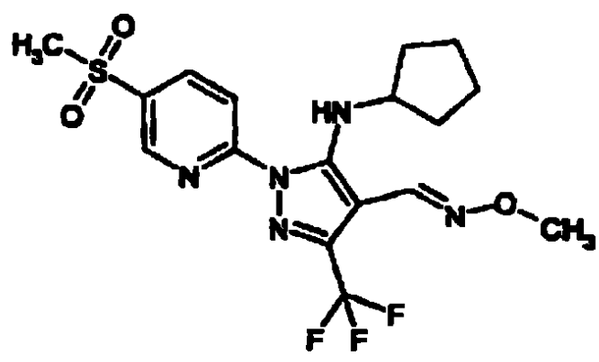


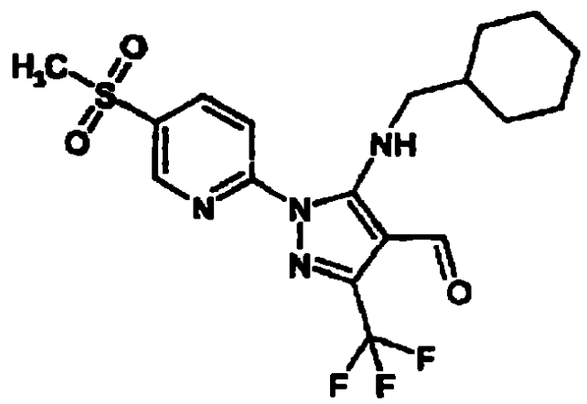
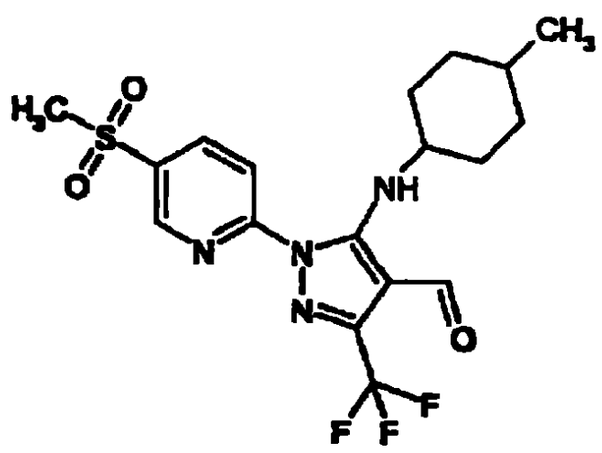
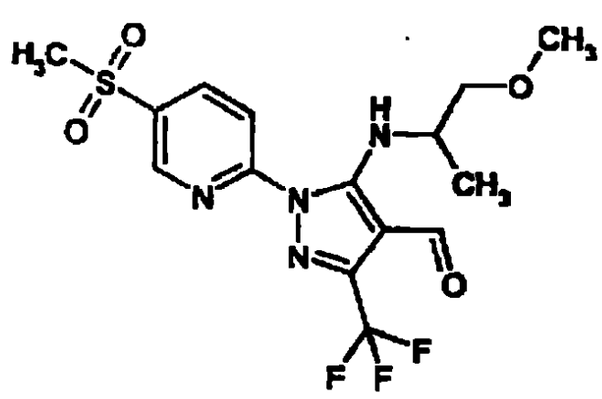
Una disolución del aldehído (ejemplo 46) (20 mg) en dicloroetano seco (2 ml) se trató con metoxiamina (5,7 ul, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 35%/hexano) para producir 8 mg (36%) del producto como un sólido de color blanco.

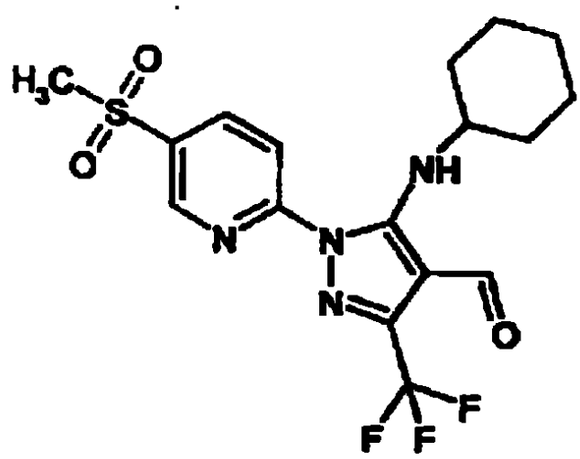
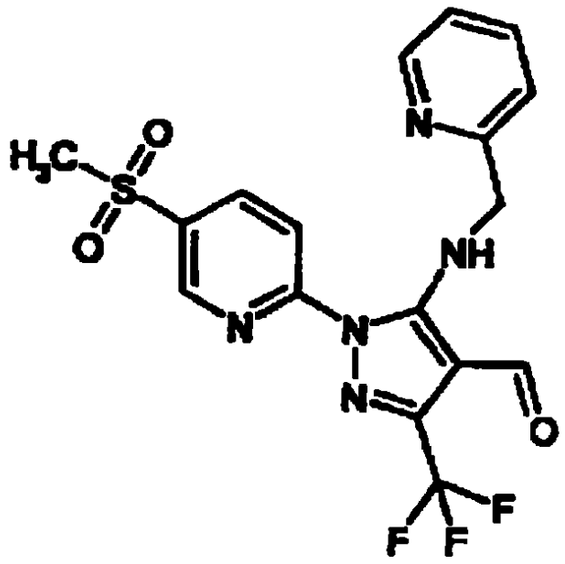
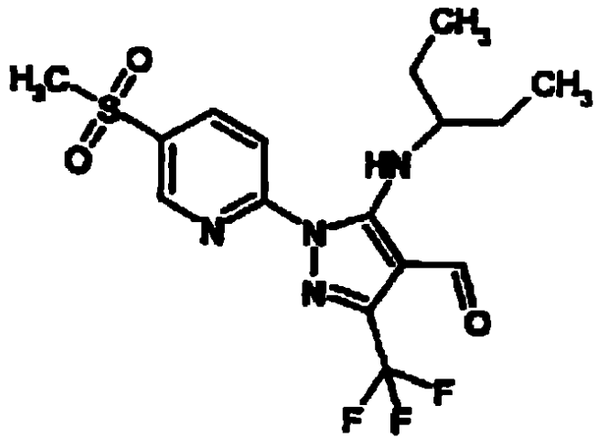
La detección mediante cromatografía líquida/masa espectral, como se ha definido anteriormente, dio como resultado 12,8 minutos y 432 AMU, respectivamente.

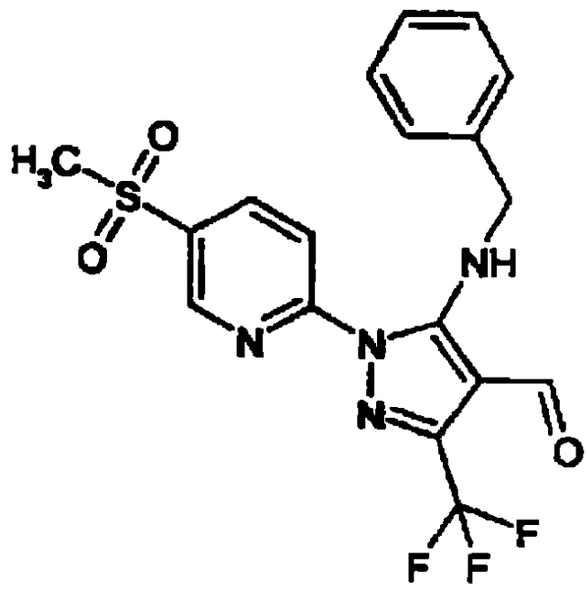
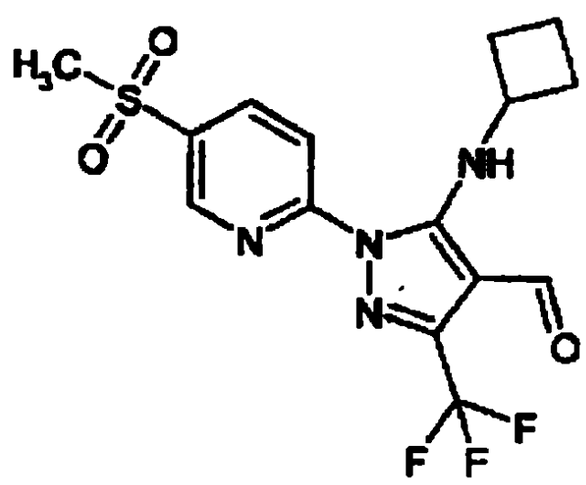
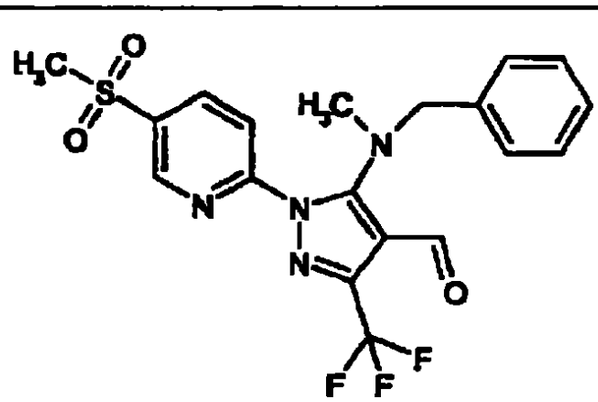
Los compuestos de la tabla 4 se prepararon según los métodos de los ejemplos 39, 40 y 48-50, sustituyendo el pirazol, tiol y amina apropiados.

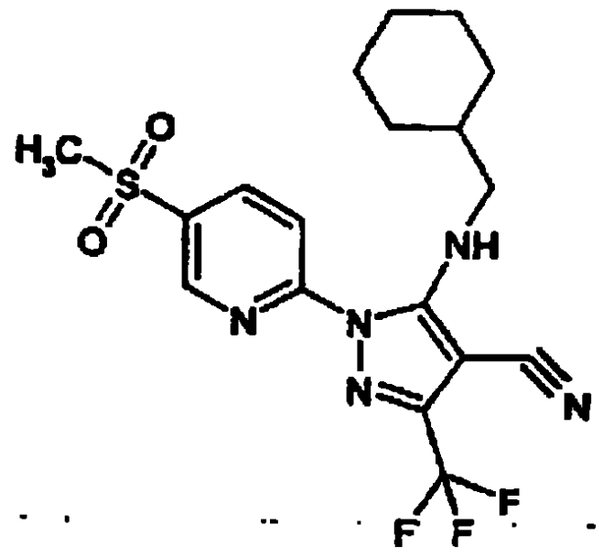
TABLA 4

Ejemplo	Estructura	MS (M+H)	TA
51		432	12,1

52		389	8,09
53		431	NT
54		407	7,71

55		417	11,2
56		426	4,54
57		405	10,7

58		425	9,07
59		389	8,49
60		439	8,88

61		428	12,8

PREPARACIÓN 1

Preparación de 3-piridilhidrazinas

Etapa 1: **3-nitro-6-(metiltio)piridina**

Se suspendió 2-mercapto-5-nitropiridina (20,0 g, 128 mmol) en agua/etanol (43 ml/13 ml). Se añadió a la suspensión anterior gota a gota carbonato de sodio monohidratado (17,49 g, 141 mmol, disuelto en 86 ml de agua). Se añadió yoduro de metilo (20,0 g, 141 mmol) a la anterior mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtró y se lavó con agua y etanol, para producir el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: **3-nitro-6-(metilsulfonil)piridina**

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

(17,8 g, 70%).

Etapa 3: **3-amino-6-(metilsulfonil)piridina**

Se suspendió 3-nitro-6-(metilsulfonil)piridina (10 g, 49,5 mmol) en agua (200 ml). Se añadió hierro en polvo (5,0 g, 89,3 mmol) y ácido acético (0,5 ml) a la mezcla anterior. La mezcla que resultó se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo/hexano, 1/1). La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió a la mezcla una disolución saturada de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) (100 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite^R y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las extracciones orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir la 3-amino-6-(metilsulfonil)piridina (6 g, 70,5%).

Etapa 4: **5-hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina**

A una disolución de 3-amino-6-(metilsulfonil)piridina (3,72 g, 21,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml), se añadió gota a gota desde -10°C a -15°C nitrito de sodio (1,78 g, 25,7 mmol) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas desde -10°C a -5°C (nota: la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina para asegurar que todo el material de partida se había consumido). Se añadió gota a gota a -5°C cloruro de estaño(II) dihidratado (20 g, 88,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml). La mezcla se agitó 1 hora a -5°C y después se dejó en reposo durante la noche. La mezcla se basificó con hidróxido de sodio acuoso (pH=9) con enfriamiento en hielo, se añadió tetrahidrofurano (200 ml), y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite^R y el filtrado se extrajo con tetrahidrofurano (200 ml x 3). La extracción orgánica se reunió, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (3,2 g, 78,8%).

La 5-hidrazino-2-(metilsulfonil)piridina se disolvió en HCl-metanol (10%, 30 ml) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter y se empleó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,40-8,37 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 3,19 (s, 3H).

PREPARACIÓN 2

Preparación de 2-piridilhidrazinas

Hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina

5-metiltio-2-bromopiridina (etapa 1)

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

RMN de ^1H ($CDCl_3$) 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).

5-metilsulfonil-2-bromopiridina (etapa 2)

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

RMN de ^1H ($CDCl_3$) 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).

Hidrocloruro de 2-hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina (etapa

3)

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

RMN de ^1H (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 3

2-fluoro-4-hidrazinobencensulfonamida

N-(3-fluoro-4-sulfamoilfenil)-acetamida (etapa 1)

Se añadió ácido clorosulfónico (200 ml, 3 mol) a un matraz de 1 litro de 3 cuellos, seguido de la adición discontinua de N-(3-fluorofenil)-acetamida (91,8 g, 600 mmol) en una baño de agua helada. La mezcla de reacción entonces se calentó a 70°C durante 5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y la mezcla resultante se vertió en 1 litro de hielo triturado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 400 ml), y la capas orgánicas reunidas se concentraron hasta aproximadamente 300 ml al vacío. El residuo se enfrió en un baño de agua helada, se añadió lentamente amoniaco al 28% (120 ml) durante 1 hora, y la temperatura en el matraz de reacción se mantuvo entre 0°C y 10°C. Se formó un precipitado blanco y se recogió mediante secado por filtración bajo un vacío elevado (71,0 g, 51%).

4-amino-2-fluorobencensulfonamida (etapa 2)

A una disolución agitada de hidróxido de sodio (120 g, 3 mol) en agua (500 ml), se le añadió N-(3-fluoro-4-sulfamoilfenil)-acetamida (69,7 g, 300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas.

La disolución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de una disolución de HCl 5 N. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío y el producto se separó por precipitación. El producto se recogió mediante filtración y secado al vacío a 60°C (32 g, 56%).

Sal hidrocloruro de 2-fluoro-4-hidrazinobencensulfonamida (etapa 3)

A una suspensión agitada de 4-amino-2-fluorobencensulfonamida (15,2 g, 80 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (180 ml), se le añadió lentamente $NaNO_2$ (5,8 g, 84 mmol) en agua (180 ml), mientras que se mantenía la temperatura interna entre -15°C y -20°C en un baño de hielo seco/acetonitrilo. Después de que la mezcla de reacción se agitase a -20°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de estaño ($SnCl_2$) hidratado (90,3 g, 400 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (100 ml), y se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre -5°C y -10°C con un baño de hielo seco/metanol. Se continuó agitando a -10°C durante una hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. El pH de la disolución se ajustó a 8 mediante la adición de una disolución de NaOH 5 N a 0°C, y el precipitado se retiró mediante filtración a través de Celite. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 600 ml), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una disolución de HCl metanólica al 10%, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto del título se recogió mediante filtración (12,5 g, 65%).

PREPARACIÓN 4

Sal hidrocloruro de 2-sulfamil-5-hidrazinopiridina

2-sulfamil-5-aminopiridina (etapa 1)

Se disolvió N-(6-mercaptopiridin-3-il)-acetamida (30 g, 17,3 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada fría (225 ml), seguido de la adición de agua helada (50 ml).

Se burbujeó cloro a la disolución, y la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. La disolución primero se hizo de color marrón oscuro, y la cloración terminó después de 3 horas cuando la temperatura ya no aumentó y el color de la disolución se aclaró. La reacción se diluyó con hielo y agua (1,2 kg), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. El producto, cloruro de 5-acetilaminopiridin-2-sulfonilo, se recogió mediante filtración y se secó al aire. Éste entonces se suspendió en cloroformo ($CHCl_3$) (200 ml), seguido de la adición de una disolución de amoniaco al 30% (100 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para producir un sólido de color negro, 2-sulfamil-5-acetilaminopiridina. La 2-sulfamil-5-acetilaminopiridina se disolvió en una disolución de NaOH 0,85 N (500 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con una disolución de $CHCl_3$/MeOH 3:1 (3 x 200 ml). La capa acuosa se neutralizó hasta pH 7, y se eliminó el agua al vacío para producir el producto bruto, que se recristalizó en agua para dar el compuesto del título (21,6 g, 70%).

<u>Sal hidrocloruro de 2-sulfamil-5-hidrazinopiridina</u> (etapa 2)

A una disolución agitada de 2-sulfamil-5-aminopiridina (3 g) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (23 ml) se le añadió $NaNO_2$ (1,4 g, 20 mmol) en agua (23 ml), mientras que se mantenía la temperatura entre -5°C y 0°C. Después de que la mezcla de reacción se agitase a 0°C durante 1,5 horas, se añadió $SnCl_2$ (19 g) en una disolución de ácido clorhídrico concentrada (25 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante la noche. Se ajustó el pH de la disolución de reacción a 8 mediante la adición de NaOH (24 g) en agua (30 ml), seguido de la adición de THF (200 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La capa acuosa se extrajo con THF (3 x 200 ml) y acetato de etilo (2

x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en HCl al 10% en metanol (50 ml), y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (2,5 g).

PREPARACIÓN 5

2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-piraz l-3-ol

Se mezcló (5-metanosulfonilpiridin-2-il)-hidrazina (4,48 g, 20 mmol) con metanol (20 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (3,05 ml, 40 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió el éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutírico (3,40 g, 20 mmol), y la disolución de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución de NaOH 5 N (18 ml), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C duranta 1,5 horas para convertir todo el 2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-metoxi-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-ol (2) en 2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ol. Éste entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 5,5 mediante la adición de una disolución de HCl 5 N. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (4 g).

PREPARACIÓN 6

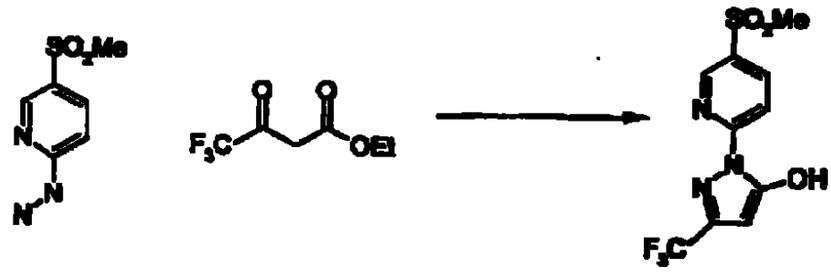
2-fluoro-4-(5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida

Se suspendió el hidrocloruro de 2-fluoro-4-hidrazinobencensulfonamida (2,42 g) en metanol (10 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (1,53 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió el éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutírico (1,7 g), y la mezcla de

reacción se sometió entonces a reflujo durante la noche. Ésta después se diluyó con EtOAc (150 ml) y una disolución de $NaHCO_3$ saturada (100 ml). Después de la separación, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante recristalización en metanol (50 ml) y agua (25 ml), para producir el compuesto del título (1,2 g).

PREPARACIÓN 7

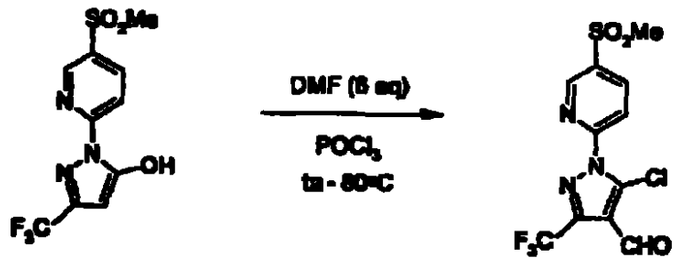
2-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ol



Una mezcla de la hidrazina (4,47 g, 20,0 mmol) y triflurometilacetoacetato de etilo en etanol seco (20 ml) se calentó a reflujo (temperatura del baño 90°C) durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió NaOH 1 N (40 ml, 2 equiv.) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 60°C durante diez minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se ajustó a 2 con la adición de HCl acuoso 6 N. Tras la adición del ácido, el producto precipitó de la disolución como un sólido rojizo pálido que se recogió mediante filtración, para producir 4,89 g (80%).

PREPARACIÓN 8

5-cloro-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído



Un 3-hidroxipirazol (1,0 g, 3,25 mmol) se suspendió en oxicloruro de fósforo seco (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente dimetilformamida (DMF) (1,51 ml, 6 equivalentes) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió con una disolución de acetato de sodio saturada (5 ml) y agua (5 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (20 ml x 3). La capa etérea se lavó con bicarbonato saturado (10 ml x 3) , y la capa etérea se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para producir 911 mg (79%) del producto deseado como un sólido blanco.

PREPARACIÓN 9

2-(5-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina

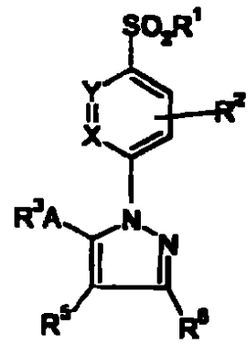


Un 3-hidroxipirazol (500 mg, 1,63 mmol) se mezcló con oxicloruro de fósforo (5 ml) y se calentó hasta 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (10 ml x 3), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío para producir un sólido blanco bruto. Este sólido se volvió a disolver en bicarbonato saturado (40 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para producir 88 mg (17%) del producto puro como un sólido blanco.

350
754

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula



I

en la cual A es O, S, SO, SO_2 O NR^4;

X es CR^7 o N;

Y es CR^6 o N;

R^1 es alquilo(C_1-C_6) o $-NH_2$;

R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o

351

arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9);

en la cual cada uno de dichos grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$, $-CF_3$, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heterociclilo(C_1-C_9), ariloxi(C_6-C_{10}), heteroariloxi(C_1-C_9), cicloalcoxi(C_3-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9)-O-; en la cual cada uno de dichos sustituyentes arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y

heterociclilo(C_1-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, nitro, $-OCF_3$ y $-CF_3$; en la cual dicho resto o sustituyente amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos elementos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), heteroarilo(C_1-C_9) y heterociclilo(C_1-C_9) opcionalmente sustituidos, y dichos elementos están opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), $-OCF_3$ o $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquilsulfonilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)- o alquilo(C_1-C_6)-O-(C=O)-;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, alcoximinilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi,

alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo, formamidilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, alquilo(C_1-C_6)-(S=O)-, alquilo(C_1-C_6)-SO_2-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-

(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^7 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, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, , heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6),

[alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-HN-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, alquilo(C_1-C_6),

alcoxi(C_1-C_5) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), ciano, formilo, formamilo, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-O-, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, nitro, amino, alquilamino(C_1-C_6), [alquilo(C_1-C_6)]$_2$amino, alquilo(C_1-C_6)-S-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}), ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- o arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

en la cual dicho grupo alquilo(C_1-C_6) R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), ciano, nitro, $-CO_2H$, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-O-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-O-, arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-O-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-O-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-O-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-O-(C=O)-, H_2N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-HN-(C=O)-, [alquilo(C_1-C_6)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10})-NH-(C=O)-, [arilo(C_6-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, alquilo(C_1-C_6)-[arilo(C_6-C_{10})]N-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9)-NH-(C=O)-, [cicloalquilo(C_3-C_{10})]$_2$-N-(C=O)-, [heteroarilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, [heterociclilo(C_1-C_9)]$_2$-N-(C=O)-, arilo(C_6-C_{10}),

ariloxi(C_6-C_{10}), arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquiloxi(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-, heteroarilo(C_1-C_3), heteroariloxi(C_1-C_9), heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-, heterociclilo(C_1-C_9), heterociclilo(C_1-C_9)-O-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquilo(C_1-C_6)-(C=O)-NH-, cicloalquilo(C_3-C_{10})-(C=O)-NH-, heteroarilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH-, heterociclilo(C_1-C_9)-(C=O)-NH- y arilo(C_6-C_{10})-(C=O)-NH-;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual X es CR^7 e Y es nitrógeno.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual X es CR^7 e Y es CR^8.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual A es -O-.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituidos.

6.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}), arilo(C_6-C_{10}) y heterociclilo(C_1-C_9).

7.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, formilo o ciano, y en el cual R^6 es $-CF_3$ o $-CF_2H$.

8.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto se selecciona del grupo formado por:

2-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;

2-[5-(1-etilpropoxi)-3-trifluorometilpirazol-1-il]-5-metanosulfonilpiridina;

2-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-5-metanosulfonilpiridina;

2-fluoro-4-(5-isopropoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;

2-fluoro-4-(5-isobutoxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;

2-fluoro-4-(5-ciclopentiloxi-3-trifluorometilpirazol-1-il)-bencensulfonamida;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-ciclohexilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-(ciclopropilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
O-metiloxima del 5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
5-ciclopentilamino-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
5-(ciclohexilmetilamino)-1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilsulfanil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído; y
1-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-isopropilamino-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

9.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, anuerisma aórtico, periarteritis nodosa,

insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos, trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos, miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia*, enfermedades protozoarias, trastornos reproductivos y choque séptico en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable que resulta eficaz en dicho tratamiento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

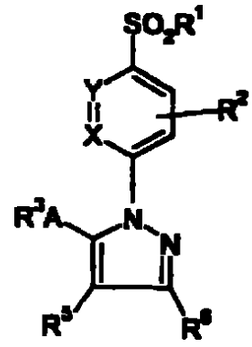
10.- Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo formado por artritis, fiebre, resfriado común, dismenorrea, calambres menstruales, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad en transplantes de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad por contacto alérgico, cáncer, ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, sangrado gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis,

aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, anuerisma aórtico, periarteritis nodosa, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, traumatismos en la cabeza, lesiones en la médula espinal, neuralgia, trastornos neurodegenerativos, trastornos autoinmunológicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, gingivitis, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesiones corneales, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de lesiones, esfuerzos o torceduras en los músculos o articulaciones, tendonitis, trastornos cutáneos, miastenia grave, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento de tumores, metástasis tumoral, cicatrices corneales, escleritis, enfermedades de inmunodeficiencias, sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad de riñón, infecciones de *Rickettsia*, enfermedades protozoarias, trastornos reproductivos y choque séptico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable que resulta eficaz para tratar dicho trastorno.

DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRAZOL COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ANALGÉSICOS

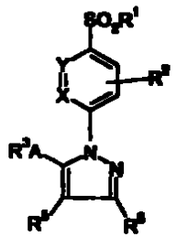
Resumen

La presente invención trata de compuestos de fórmula



I

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R', R^b, A, X e Y se definen como en la memoria, de composiciones farmacéuticas que los contienen, y de su uso medicinal. Los compuestos de la invención resultan útiles en el tratamiento o alivio de la inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación, como la artritis, el cáncer de colon y la enfermedad de Alzheimer en mamíferos, preferiblemente seres humanos, perros, gatos y ganado.


SO2R1
Y
X
R2
R3A
N
N
R4
R5

363

FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	20010169925	No de Folio 363
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Diskette

364 382 383

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01016923 00000000 Folios: 382
Fecha (AMD): 2001-03-02 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓] 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

384

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

365

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-16923
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1317
	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 tanto el nombre como 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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ABR. 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