

PCT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-036952-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:55:43 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11-36952

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

QR

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE AMIDA ÚTILES EN TERAPIA

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 25 de Marzo de 2011

P2011/000065

18-04-2011
N. E

OLARTE MOURE

OLARTE MOURE S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036952- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:55:43
Tra: 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Evs: 378 FASENACIONALI
Folios: 226

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000065

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Parnsgate Road, Sandwich Kent
CT13 9NJ

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1. Karl Richard GIBSON, 2. Martin Peter GREEN, 3. Toby James
UNDERWOOD, 4. Florian WAKENHUT

Dirección: Pfizer Global Research and Development, Parnsgate Road,
Sandwich Kent CT13 9NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: 1,2 y 4) Británica 3) Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/054038

Fecha

Septiembre 16, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/032200

Fecha

Marzo 25, 2010

6

Título (54) COMPUESTOS DE AMIDA ÚTILES EN TERAPIA

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 16, 2008

(31) Número de Solicitud

61/097.902

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo de 2011

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N° 03-051.241

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. CLARTEFIRMA: 
C.C. 73.792.747 Btá T.P. 74.295

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

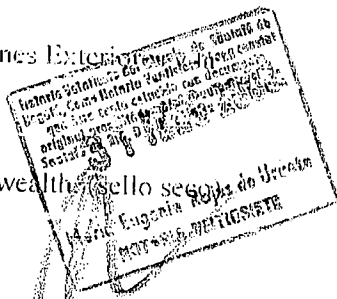
6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y de la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth

10 Firma: S. Kemeley (Por el Secretario de Estado).



Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial - Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
C.C. 376-1998 Minjusticia

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

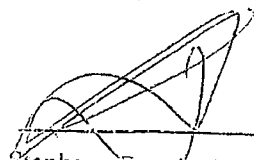
The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:



Department

Stephane Erquin, Executive Director of European Patents

Date/Fecha: 8th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

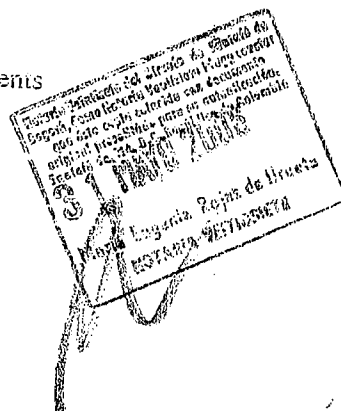
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo



OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIER LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Pamsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

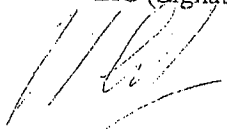
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

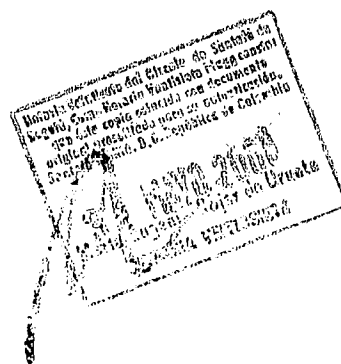
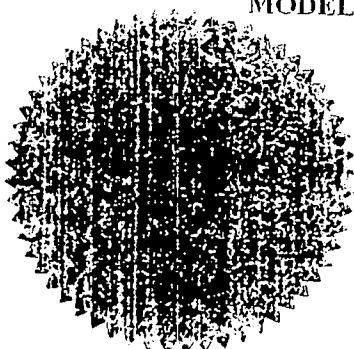
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
- 3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
- 4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

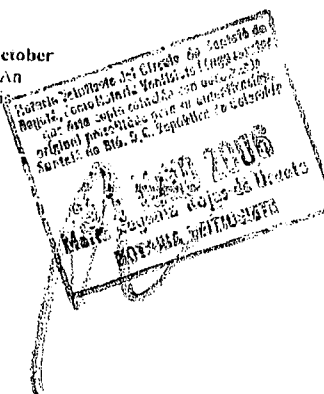
- 5. at London/à Londres
- 6. the/le **12 May 2006**
- 7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
- 8. Number/sous No **H014598**
- 9. Stamp:
timbre:
- 10. Signature: **S. Kemsley**



See

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application PFIZER LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from GIBSON, Karl Richard to PFIZER LIMITED, dated 10 November 2008 (10.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GREEN, Martin Peter to PFIZER LIMITED, dated 10 November 2008 (10.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from UNDERWOOD, Toby James to PFIZER LIMITED, dated 10 November 2008 (10.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from WAKENHUT, Florian to PFIZER LIMITED, dated 10 November 2008 (10.11.2008)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 March 2010 (25.03.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/032200 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 231/14 (2006.01) / C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 231/16 (2006.01) / A61K 31/4155 (2006.01)
 C07D 403/12 (2006.01) / A61K 31/506 (2006.01)
 C07D 405/04 (2006.01) / A61P 5/34 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01) / C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 409/12 (2006.01)

(74) Agents: DROUIN, Stephane et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

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

(21) International Application Number:

PCT/IE2009/054032

(22) International Filing Date:

16 September 2009 (16.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/097,902 12 September 2008 (12.09.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GIBSON, Karl Richard [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). GREEN, Martin Peter [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). UNDERWOOD, Toby James [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). WAKENHUT, Florian [FE/GE]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

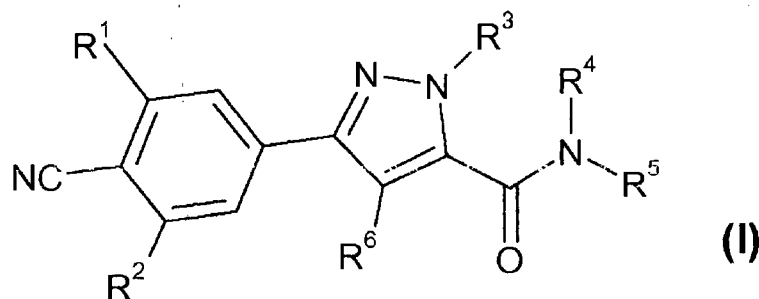
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

[Continued on next page]

(54) Title: AMIDE COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY



(57) Abstract: A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, (I) wherein, R^1 and R^2 each independently represent H, halogen, CF_3 , C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy; R^3 represents C_{1-3} alkyl, C_{3-5} cycloalkyl, phenyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^1) or Het (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, oxo, or C_{1-3} alkyl); R^4 represents H or C_{1-3} alkyl; R^5 represents C_{1-3} alkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^6), C_{3-5} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from oxo or OH), or Het² (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^6); oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, oxo or C_{1-3} alkyl); and R^6 represents C_{1-3} alkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^5), C_{3-5} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^5), Cl or halogen; where R^1 represents halogen or phenyl; and compositions, processes for the preparation, and uses thereof, e.g. in the treatment of endometriosis or uterine fibroids.

AMIDE COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY

This invention relates to novel amide compounds and their derivatives, which are useful in therapy, and to processes for their preparation. It also relates to intermediates used in the preparation of such compounds and derivatives. It also relates to compositions containing such compounds and their uses, for example their use in medicine. A preferred use of the compounds is in the treatment of conditions alleviated by use of a progesterone receptor modulator, preferably a progesterone receptor antagonist. Preferably the compounds are useful in contraception, the treatment of endometriosis, uterine fibroids and related conditions, and in the treatment of breast, ovarian or endometrial cancer.

Endometriosis is a common gynaecological disease that affects 10-20% women of reproductive age and manifests itself in the presence of functional ectopic endometrial glands and stroma at locations outside the uterine cavity {Prentice, A. (2001). *Bmj* 323, 93-95.}. Patients with endometriosis may present with many different symptoms and severity. Most commonly this is dysmenorrhoea, but chronic pelvic pain, dyspareunia, dyschezia, menorrhagia, lower abdominal or back pain, infertility, bloating and pain on micturition are also part of the constellation of symptoms of endometriosis.

Originally described by Von Rokitansky in 1860 {Von Rokitansky, C. (1860). *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-581.}, the exact pathogenesis of endometriosis is unclear {Witz, C. A. (1999). *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 42, 566-585.; Witz, C. A. (2002). *Gynaecologic & Obstetric Investigation* 53, 52-62.}, but the most widely accepted theory is the implantation, or Sampson, theory {Sampson, J. A. (1927). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 14, 422-429.}. The Sampson theory proposes that the development of endometriosis is a consequence of retrograde dissemination and implantation of endometrial tissue into the peritoneal cavity during menstruation. Following attachment, the fragments of endometrium recruit a vascular supply and undergo cycles of proliferation and shedding under local and systemic hormonal controls. In women with patent fallopian

tubes, retrograde menstruation appears to be a universal phenomenon {Liu, D. T. (Hitchcock, A.). *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-862.}. The disease often manifests itself as rectovaginal endometriosis or adenomyosis, ovarian cystic endometriomas and, most commonly, peritoneal endometriosis. The major sites of attachment and lesion growth within the pelvis are the ovaries, broad and round ligaments, fallopian tubes, cervix, vagina, peritoneum and the pouch of Douglas. At its most severe, endometriosis can cause profound structural modification to the peritoneal cavity, including multi-organ adhesions and fibrosis.

10

Symptomatic endometriosis can be managed medically and surgically, where the intention is to remove the ectopic lesion tissue. Surgical intervention can be either conservative, aiming to preserve the reproductive potential of the patient, or comparatively radical for severe disease, involving dissection of the urinary tract, bowel, and rectovaginal septum, or total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Medical pharmacological treatments such as the androgenic therapies, danazol and gestrinone, the constellation of GnRH agonists, buserelin, goserelin, leuprolide, nafarelin and triptorelin, GnRH antagonists, cetrorelix and abarelix, as well as the progestogens, including medroxyprogesterone acetate, induce lesion atrophy by suppressing the production of estrogen. These approaches are not without unwanted side effects; for danazol and gestrinone these include weight gain, hirsutism, acne, mood changes and metabolic effects on the cardiovascular system. The group of GnRH agonists and antagonists are found to cause a profound suppression of estrogen leading to vasomotor effects (hot flashes) and depletion of bone mineral density, which restricts their use to only six months of therapy. The group of progestogens, including medroxyprogesterone acetate, suppress the gonadotropins, but do not down-regulate ovarian estrogen production to the same extent as the GnRH analogues. The side effects include irregular bleeding, bloating, weight gain and metabolic effects on the cardiovascular system.

30

Uterine leiomyomas {Flake, G. P., et al. (2003). *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-1054.; Walker, C. L. (2002). *Recent Progress in*

Hormone Research 57, 277-294.}, or fibroids, are the most common benign tumours found in women and occur in the majority of women by the time they reach the menopause. Although uterine fibroids are the most frequent indication for hysterectomy in the United States, as with endometriosis, remarkably little is known about the underlying pathophysiology of the disease. As with endometriotic lesions, the presence of enlarged uterine fibroids is associated with abnormal uterine bleeding, dysmenorrhoea, pelvic pain and infertility. Outside of surgical management, medical treatments commonly used for endometriosis, such as GnRH analogues or danazol, have been shown to suppress fibroid growth by inducing a reversible hypoestrogenic state {Chrisp, P., and Goa, K. L. (1990). Drugs 39, 523-551.; Chrisp, P., and Goa, K. L. (1991). Drugs 41, 254-288.; De Leo, V., et al. (2002). Drug Safety 25, 759-779.; Ishihara, H., et al. (2003). Fertility & Sterility 79, 735-742.}. However, the future disease management of both uterine fibroids and endometriosis will rely on the development of more effective, well-tolerated and safer agents than those that are currently available.

Steroidal progestins (i.e., progesterone receptor agonists) are commonly used in women's health, such as in contraception and hormone therapy and for the treatment of gynecological disorders. Recent studies in women and in nonhuman primates also indicate that progesterone receptor antagonists may have potential applications in contraception and for the treatment of reproductive disorders such as fibroids and endometriosis as well as dysfunctional uterine bleeding and breast and ovarian carcinomas {Spitz, I.M. (2007), Expert Review of Obstetrics and Gynecology 2(2), 227-242}. Currently, all clinically available progesterone receptor agonists and antagonists are steroidal compounds. They often cause various side effects due to their functional interactions with other steroid receptors or because of effects associated with their steroidal metabolites {Winneker, Richard C. et al.; Endocrinology and Reproductive Disorders Division, Women's Health Research Institute, Collegeville, PA, USA. Seminars in Reproductive Medicine (2005), 23(1), 46-57}.

Progesterone receptor antagonists [anti-progestins (APs)], including the founding members of the class mifepristone (RU-486; Roussel UCLAF, Romainville, France), onapristone (ZK 98 299; Schering AG), ZK 137 316 and ZK-230 211, are compounds that bind to the progesterone receptor (PR) and prevent progesterone-induced gene expression {Spitz, I. M. (2003). *Steroids* 68, 981-993.}. Acting on the estrogen primed endometrium, progesterone plays an essential role in the differentiation and ductal morphogenesis of endometrial tissue, but also participates in the inhibition of myometrial contractility and the polarisation of leukocyte Th1/Th2 responses that are critical for embryo implantation and the maintenance of pregnancy. A number of studies have investigated the potential beneficial effects of anti-progestins on the signs and symptoms of endometriosis {Grow, D. R., et al. (1996). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1933-1939.; Kettel, L. M., et al. (1996). *Fertility & Sterility* 65, 23-28.; Kettel, L. M., et al. (1998). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 178, 1151-1156.} and uterine fibroids {Eisinger, S. H., et al. (2003). *Obstetrics & Gynaecology* 101, 243-250.; Murphy, A. A., and Castellano, P. Z. (1994). *Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology* 6, 269-278.; Murphy, A. A., et al. (1995). *Fertility & Sterility* 63, 761-766.; Steinauer, J., Pritts, et al. (2004). *Obstetrics & Gynaecology* 103, 1331-1336.; Yang, Y., et al. (1996). *Chinese. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynaecology]* 31, 624-626.}. Unlike GnRH analogues, and other conventional pharmacological approaches, anti-progestins, especially mifepristone, appear to be able to reduce lesion or fibroid volume, whilst maintaining a tonic level of ovarian oestrogen secretion. Such anti-progestins induce amenorrhoea and endometrial compaction, and also appear to sufficiently protect against rapid oestrogen-dependent bone loss {Grow, D. R., et al. (1996). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1933-1939.}. In contrast GnRH analogues cause a rapid loss in bone mineral density, a clinical feature which limits their treatment duration to 6 months. Whilst mifepristone is a potent anti-progestin, it also has equipotent anti-glucocorticoid activity. Outside of a palliative treatment of hypercortisolism for Cushing's syndrome {Chu, J. W., et al. (2001). *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3568-3573.; Sartor, O., and Cutler, G. B., Jr. (1996). *Clin Obstet Gynaecol* 39, 506-510.; Spitz, I. M. (2003). *Steroids*

68, 981-993.; Van Look, P. F., and von Hertzen, H. (1995). Human Reproduction Update 1, 19-34.}, the anti-glucocorticoid activity is an undesirable feature of mifepristone and potentially many of the steroidal classes of anti-progestins.

5

A further class of steroidal and non-steroidal compounds, termed the progesterone receptor modulators (PRMs, or mesoproggestins), including asoprisnil (J867, benzaldehyde, 4-[(11 β , 17 β)-17-methoxy-17-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11-yl]-, 1-oxime; Jenpharm, TAP), J912, J956, J1042, have also been described. In addition to their potential utility in hormone replacement and as contraceptives, these classes of compounds could be considered to have utility in the treatment of endometriosis and uterine leiomyoma {Chwalisz, K., et al. (2004). Semin Reprod Med 22, 113-119.; Chwalisz, K., et al. (2002). Annals of the New York Academy of Sciences 955, 373-388; discussion 389-393.; DeManno, D., et al. (2003). Steroids 68, 1019-1032.}. Asoprisnil and structurally-related PRMs differ from anti-progestins and progestins in animal models, demonstrating partial progestogenic activity in the rabbit endometrium (McPhail's test {McPhail, M. K. (1934). Journal of physiology 33, 145-156.}) and guinea pig vagina, for instance. Pre-clinical studies with asoprisnil in primates have indicated that PRMs suppress endometrial growth and, unlike the effects of progestins, endometrial ER and PR expression is not repressed {Chwalisz, K., et al. (2000). Steroids 65, 741-751.; DeManno, D., et al. (2003). Steroids 68, 1019-1032.; Elger, W., et al. (2000). Steroids 65, 713-723.}.

25

The expression of both PR isoforms in reproductive tissues is altered during carcinogenesis. The over expression of PR-B, for instance, has been shown to correlate with more aggressive endometrial and ovarian cancers {Fujimoto et al (1995) Tumour Biology 16, 254-60}. In the area of either breast cancer protection or for the treatment of hormone-dependent breast cancer, there are already pre-clinical data with RU486, onapristone and CDB-4124 in DMBA-induced breast cancer in the rat {Wiehle et al 2007 Oncology Reports 18, 167-174}. In these studies, both agents decreased tumour volume and increased apoptosis. Three small clinical trials in women with advanced

30

metastatic breast cancer have shown that onapristone and RU486 have some efficacy {Klijn et al.1989 Cancer Research 49, 2851-6; Romieu et al 1987 Bull Cancer 74, 455-61 ; Robertson et al.1999 European Journal of Cancer 35, 214-8}. In a Phase 2 study in ovarian cancer patients, refractory to cisplatin and paclitaxel, 26.5% of patients had a clinical response to RU486 (200 mg/day) {Rocereto et al. 2000 Gynecological Oncology 77, 429-32}.

Women with mutations in the breast cancer susceptibility gene *BRCA1* are pre-disposed to breast and ovarian cancers. Mammary glands of nulliparous *Brca1/p53*-deficient mice develop palpable tumours within 6 months of age. Treatment of *Brca1/p53*-deficient mice with RU486 prevented mammary tumorigenesis, raising the possibility that anti-progesterone treatment may be effective in breast cancer prevention in individuals with *BRCA1* mutations {Aleksandra et al.2006 Science 314 , 1467-1470}.

A selective progesterone receptor antagonist, which is devoid of anti-glucocorticoid activity, may be less affected by dose-limiting side effects and prove effective in treating endometrial, ovarian and breast cancer.

The compounds of the present invention have been found to have potentially useful pharmaceutical properties. They may be used to treat conditions such as endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata) and menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, precocious puberty, cervical ripening, contraception (emergency), breast carcinoma, ovarian carcinoma, endometrial carcinoma, prostate carcinoma, pulmonary carcinoma, testicular carcinoma, gastric carcinoma, meningioma, anxiety, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, alcohol abuse and reward, or Charcot-Marie-Tooth disease. Particularly of interest is the treatment of the following diseases or disorders: endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, and breast, ovarian or endometrial cancer.

More particularly of interest is the treatment or prevention of one or more pain and/or other symptoms associated with endometriosis and/or uterine fibroids.

5 These symptoms may comprise dysmenorrhoea; chronic non-menstrual pelvic pain; dyspareunia; dyschezia; menorrhagia; lower abdominal or back pain; infertility and subfertility; dysuria; bloating and pain on micturition; nausea, vomiting and/or diarrhoea. Such treatment may involve curative, prophylactic or palliative treatment of the underlying condition or of one or more symptoms
10 of the condition, for example, pain.

In particular, the compounds and derivatives of the present invention exhibit activity as progesterone receptor modulators and may be useful for treatment where progesterone receptor modulation is indicated.

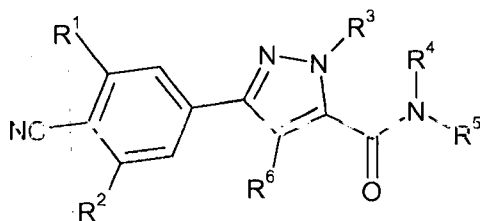
15

More particularly, the compounds and derivatives of the present invention may be useful for treating endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata), including the pain symptoms thereof, and for the treatment of breast, ovarian or endometrial cancer.

20

According to one aspect of the present invention there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:

25



(I)

wherein,

R¹ and R² each independently represent H, halogen, CF₃, C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃
30 alkoxy;

R³ represents C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^a) or Het (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, oxo, or C₁₋₄ alkyl);

5 R^a represents halogen, CF₃, or CN;

Het represents a 5- or 6- membered, saturated, partially saturated, or aromatic, heterocyclic ring comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom;

10 R⁴ represents H or C₁₋₃ alkyl;

R⁵ represents C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^b), C₃₋₆ cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from oxo or OH), or Het² (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^d); where

15 R^b represents OH, halogen, C₃₋₆ cycloalkyl, OC₁₋₄ alkyl, COR^c, NR^d₂, or Het¹; where

R^c independently represents -NH₂, -NHC₁₋₄ alkyl, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, -OC₁₋₄ alkyl or -C₁₋₄ alkyl;

20 R^d independently represents H or C₁₋₄ alkyl; and

Het¹ independently represents a 5- or 6- membered, saturated, partially saturated, or aromatic, heterocyclic ring comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, oxo or C₁₋₄ alkyl);

25 Het² represents a 4- to 6- membered, saturated, partially saturated, or aromatic, monocyclic heterocyclic ring, or a 7- to 12- membered saturated, partially saturated, or aromatic, bicyclic heterocyclic ring, comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom; and

30 R^d represents C₁₋₄ alkyl, oxo, OH, COC₁₋₄ alkyl, COOC₁₋₄ alkyl, SO₂C₁₋₄ alkyl, NH₂, CONHC₁₋₄ alkyl, or CON(C₁₋₄ alkyl)₂; and

R⁶ represents C₁₋₃ alkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f), C₃₋₅ cycloalkyl (optionally substituted by one or more halogen), CN or halogen; where

R^f represents halogen or phenyl.

5

The invention described herein also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate (including hydrate) thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10

The following embodiments are preferred:

- (i) a compound of Formula (I), as defined above, wherein R¹ represents H or C₁₋₃ alkyl;
- (ii) a compound of Formula (I), as defined above, or embodiment (i) above, wherein R¹ represents C₁₋₃ alkyl, preferably methyl;
- (iii) a compound of Formula (I), as defined above, or embodiment (i) above, wherein R¹ represents H;
- (iv) a compound of Formula (I), as defined above, or embodiment (i) above, wherein R¹ represents methyl;
- (v) a compound of Formula (I), as defined above, or any of embodiments (i) to (iv) above, wherein R² represents H, Cl or C₁₋₃ alkyl;
- (vi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of embodiments (i) to (v) above, wherein R² represents C₁₋₃ alkyl, preferably methyl;
- (vii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of embodiments (i) to (v) above, wherein R² represents H;
- (viii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of embodiments (i) to (v) above, wherein R² represents methyl;
- (ix) a compound of Formula (I), as defined above, or any of embodiments (i) to (viii) above, wherein R³ represents C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, or Het;

- (x) a compound of Formula (I), as defined above, or any of
embodiments (i) to (ix) above, wherein when R^3 represents C_{1-6}
alkyl, it is C_{3-4} alkyl, preferably isopropyl or butan-2-yl;
- 5 (xi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of
embodiments (i) to (ix) above, wherein when R^3 represents
cycloalkyl, it is C_{3-4} cycloalkyl, preferably cyclopropyl or cyclobutyl;
- (xii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of
embodiments (i) to (ix) above, wherein when R^3 represents
cycloalkyl, it is cyclobutyl;
- 10 (xiii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of
embodiments (i) to (ix) above, wherein when R^3 represents Het, it is
tetrahydrofuranyl, preferably 3-tetrahydrofuranyl;
- (xiv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of
embodiments (i) to (x) above, wherein R^3 represents C_3 alkyl,
15 preferably isopropyl.
- (xv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xiv) above, wherein R^4 represents H or C_{1-3}
alkyl, preferably H or methyl;
- (xvi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
20 embodiments (i) to (xv) above, wherein R^4 represents H;
- (xvii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvi) above, wherein when R^5 represents C_{1-6}
alkyl, it is C_{1-4} alkyl;
- (xviii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
25 embodiments (i) to (xvii) above, wherein when R^5 represents C_{1-4}
alkyl, R^b represents OH;
- (xix) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein when R^5 represents C_1
alkyl, R^b represents COR^c ;
- 30 (xx) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein when R^5 represents C_{2-3}
alkyl, it is unsubstituted;

- (xxi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein when R⁵ represents C₃
alkyl, it is unsubstituted;
- 5 (xxii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvi) above, wherein when R⁵ represents C₃
cycloalkyl, it is unsubstituted;
- (xxiii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents OH,
halogen, C₃₋₄ cycloalkyl, OC₁₋₄ alkyl, COR^c, NR^d₂, or Het¹;
- 10 (xxiv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents OH,
halogen, C₃₋₄ cycloalkyl, OMe, COR^c, NR^d₂, or Het¹;
- (xxv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents OH, C₃₋₆
15 cycloalkyl, OC₁₋₄ alkyl, COR^c, NR^d₂;
- (xxvi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents OH, C₃₋₆
cycloalkyl, OC₁₋₄ alkyl, COR^c, NR^d₂;
- (xxvii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents OH, C₃₋₄
20 cycloalkyl, OC₁₋₄ alkyl, COR^c, NR^d₂;
- (xxviii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents OH, C₃₋₄
cycloalkyl, OMe, COR^c, NR^d₂;
- 25 (xxix) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (xvii) above, wherein R^b represents NR^d₂;
- (xxx) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (viii) above, wherein R^c represents -NHMe, -
OC₁₋₄ alkyl, or -C₁₋₄ alkyl;
- 30 (xxxi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
embodiments (i) to (viii) above, wherein R^c represents -NHC₁₋₄ alkyl,
-OMe, or -C₁₋₄ alkyl;

- (xxxii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (viii) above, wherein R^c represents -NHC₁₋₄ alkyl, -OC₁₋₄ alkyl, or methyl;
- 5 (xxxiii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxi) above, wherein R^c represents -NHMe, -OMe, or -C₁₋₄ alkyl;
- (xxxiv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxiii) above, wherein R^c represents -NHMe, -OMe, or methyl;
- 10 (xxxv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxiv) above, wherein R^d is independently selected from H and C₁₋₂ alkyl;
- (xxxvi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxiv) above, wherein R^d is independently selected from H and ethyl;
- 15 (xxxvii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxiv) above, wherein R^d is independently selected from H and methyl;
- (xxxviii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxvii) above, wherein Het¹ represents a 5- or 6- membered saturated, partially saturated, or aromatic, heterocyclic ring comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom, or (c) 1 oxygen atom, (optionally substituted with one or more substituents independently selected from C₁₋₄ alkyl or oxo);
- 20 (xxxix) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxviii) above, wherein Het¹ represents a 5- or 6- membered saturated, partially saturated, or aromatic, heterocyclic ring comprising (a) from 1 to 2 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom, or (c) 1 oxygen atom, (optionally substituted with one or more substituents independently selected from C₁₋₄ alkyl or oxo);
- 25 30

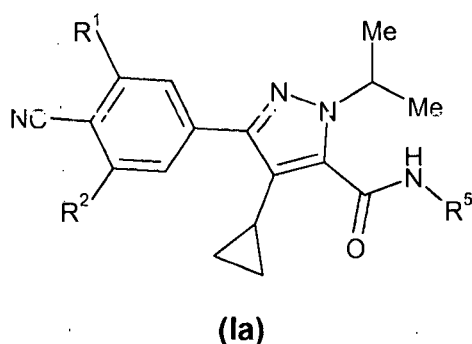
- (xl) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xxxix) above, wherein Het¹ represents tetrahydrofuran, pyrimidine, pyrrolidinone, or pyrazole;
- 5 (xli) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xl) above, wherein Het² represents a 4- to 6-membered saturated, partially saturated, or aromatic, monocyclic heterocyclic ring or a 7- to 12- membered saturated, partially saturated, or aromatic, bicyclic heterocyclic ring, comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1
10 oxygen atom, or (c) 1 oxygen atom, (optionally substituted with one or more substituents independently selected from oxo);
- (xlii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xli) above, wherein Het² represents a 4- to 6-membered saturated, partially saturated, or aromatic, monocyclic
15 heterocyclic ring or a 7- to 12- membered saturated, partially saturated, or aromatic, bicyclic heterocyclic ring, comprising (a) 1 or 2 nitrogen atoms, or (b) 1 nitrogen atom and 1 oxygen atom, or (c) 1 oxygen atom, (optionally substituted with one or more substituents independently selected from oxo);
- 20 (xliii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xlii) above, wherein Het² represents pyrrolidine, pyrrolidinone, piperidinone, azetidine, tetrahydrofuran, dihydrofuranone; tetrahydropyran, or dihydropyrroloimidazole;
- (xliv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
25 embodiments (i) to (xliii) above, wherein R⁶ represents C₁₋₃ alkyl (optionally substituted by one or more phenyl substituents), C₃₋₅ cycloalkyl (optionally substituted by one or more halogen), CN or halogen;
- (xlv) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the
30 embodiments (i) to (xliv) above, wherein R⁶ represents C₁₋₃ alkyl (optionally substituted by one or more phenyl substituents), C₃₋₅ cycloalkyl (optionally substituted by one or more F), CN or halogen;
- (xlvi) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xlv) above, wherein R⁶ represents C₁₋₂ alkyl

(optionally substituted by one or more phenyl substituents), C₃₋₄ cycloalkyl (optionally substituted by one or more F), CN or halogen, preferably methyl, ethyl, cyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, benzyl, cyano or chloro;

- 5 (xlvii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xlv) above, wherein R⁶ represents C₁₋₃ alkyl, C₃₋₅ cycloalkyl, CN or halogen;
- (xlviii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xlvii) above, wherein R⁶ represents C₁₋₃ alkyl, C₃₋₅ cycloalkyl, CN or chloro;
- 10 (xlix) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xlv) above, wherein R⁶ represents methyl, ethyl, cyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, chloro or cyano;
- (l) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (xlv) above, wherein when R⁶ represents cyclopropyl or methyl, preferably cyclopropyl.
- 15 (li) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (l) above, as permissible, wherein R⁵ represents C₁₋₆ alkyl optionally substituted by hydroxy, fluoro, methoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ alkylaminocarbonyl, amino, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, C₃₋₆ cycloalkyl or Het¹; Het², or C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by hydroxy; and preferably is C₁₋₆ alkyl optionally substituted by hydroxy;
- 20 (lii) a compound of Formula (I), as defined above, or any of the embodiments (i) to (li) above, as permissible, wherein R⁵ represents methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, 2-butyl, 2,2-dimethylprop-1-yl, 2-methyl-2-hydroxyprop-1-yl, 2-hydroxyprop-1-yl, 3-hydroxy-2-methylprop-2-yl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-methoxyprop-1-yl, 2-methoxyethyl, 3,3,3-trifluoroprop-1-yl, acetylmethyl, methylaminocarbonylmethyl, ethylaminocarbonylmethyl, 2-aminoethyl, 2-amino-2-methylprop-1-yl, 2-methoxycarbonylprop-2-yl, cyclopropylmethyl, 2-cyclopropylethyl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl, pyrimidin-4-ylmethyl, 1-(1H-pyrazol-1-yl)prop-2-yl, 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl, (1-
- 25
- 30

methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl, 1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl, 1-
 t-butoxycarbonylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, azetidin-3-yl, 1-
 isopropylcarbonylpyrrolidin-3-yl, 1-ethylcarbonylpyrrolidin-3-yl, 1-
 methanesulphonylpyrrolidin-3-yl, 1-isopropylcarbonylazetidin-3-yl,
 5 1-ethylcarbonylazetidin-3-yl, 1-methanesulphonylazetidin-3-yl, 1-
 acetylazetidin-3-yl, 2-oxotetrahydrofuran-3-yl, 6,7-dihydro-5H-
 pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl, tetrahydro-2H-pyran-3-yl, tetrahydro-2H-
 pyran-4-yl, 1-methyl-6-oxopiperidin-3-yl, 5-oxopyrrolidin-3-yl,
 tetrahydrofuran-3-yl, 1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl, cyclopentyl,
 10 cyclobutyl, 3-hydroxycyclobutyl or 3-hydroxycyclopentyl; and
 preferably is 2-methyl-2-hydroxyprop-1-yl.

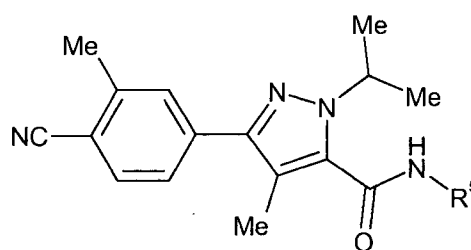
15 According to another aspect of the present invention there is provided a
 compound of Formula **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
 thereof:



20 wherein, R^1 , R^2 and R^5 are as defined for a compound of formula **(I)** above
 and preferably R^1 and R^2 are both H.

According to another aspect of the present invention there is provided a
 compound of Formula **(Ib)**, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
 25 thereof:

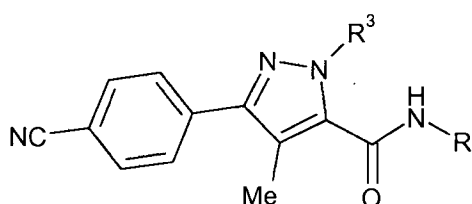
16



(Ib)

wherein, R⁵ is as defined for a compound of formula (I) above.

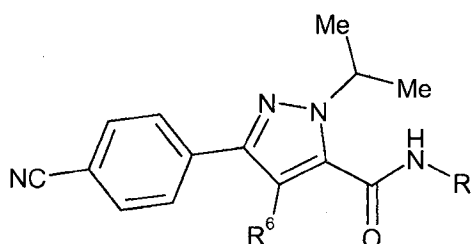
- 5 According to another aspect of the present invention there is provided a compound of Formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:



(Ic)

- 10 wherein, R³ and R⁵ are as defined for a compound of formula (I) above.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of Formula (Id), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:



(Id)

15

wherein, R⁵ and R⁶ are as defined for a compound of formula (I) above.

- Particular compounds of interest falling within the scope of the invention are:
- 20 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-11-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-11-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-11,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- tert-butyl (3R)-3-([3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate;
- tert-butyl (3S)-3-([3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate;
- 10 tert-butyl 3-([3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl)amino)azetidine-1-carboxylate;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-11-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 N-azetidin-3-yl-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(3R)-1-isobutyrylpyrrolidin-3-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-11-[(3S)-1-propionylpyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3R)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(3S)-1-isobutyrylpyrrolidin-3-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-1-propionylpyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-11-(1-isobutyrylazetidin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-11-(1-propionylazetidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- N-(1-acetylazetidin-3-yl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(pyrimidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- m e t h y l N-{[3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl}-2-methylalaninate;
- N-(2-aminoethyl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 N-(2-amino-2-methylpropyl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(1R,3S)-3-hydroxycyclopentyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1S)-1-methylpropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2,2-dimethylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1R)-1-methylpropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-
1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(6S)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-
a]imidazol-6-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(6R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-
a]imidazol-6-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-
10 pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(1-methyl-6-oxopiperidin-3-yl)-
1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[2-(ethylamino)-2-oxoethyl]-1-isopropyl-
1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-
pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[1-methyl-2-(1H-pyrazol-1-
yl)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3R)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-
20 pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-
carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-
carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-
pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-
pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N-cyclobutyl-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-
30 carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-N-methyl-
1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-
pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-cyclopropylethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-1-
- 10 isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N,4-dicyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- N-tert-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-
- 15 carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-
- 25 carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N,1-diisopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11-cyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-4-methyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N-isopropyl-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 3-(4-cyanophenyl)-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-N,1-dicyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
3-(4-cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
5 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
10 4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
15 3-(4-cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
3-(4-cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
20 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-N,4-diethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
25 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
30 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 5 3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-4-methyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 10 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-N,4-diethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 15 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide; and
 20 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of any thereof.

Further preferred compounds of the invention are selected from those
 25 described in Examples 121 to 134 hereafter, including the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

In the above definitions alkyl groups containing the requisite number of carbon atoms, except where indicated, can be unbranched or branched chain.
 30 Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of alkyloxy (alkoxy) include methoxy, ethoxy, n-propyloxy, i-propyloxy, n-butyloxy, i-butyloxy, sec-butyloxy and t-butyloxy. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The term halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The above described (preferred) embodiments of the invention may be combined with one or more further embodiments such that further embodiments are provided wherein two or more variables are defined more specifically in combination. All such combinations of the more specific embodiments described and defined above are within the scope of the invention.

Pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of formula (I) included in the present invention include salts, solvates (including hydrates), complexes, polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs, stereoisomers, geometric isomers, tautomeric forms, and isotopic variations of compounds of formula (I). Preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) comprise salts or solvates (including hydrates) of the compounds of formula (I).

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases that form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemi-salts of acids and bases may also be formed, for example, hemi-sulphate and hemicalcium salts.

- 5 For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- 10 (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
15 (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may
20 precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised. By the same token, salts of prodrugs of compounds of formula (I) can be prepared in an analogous manner.

25

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a
30 solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase

in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change,
5 typically first order ('melting point').

The compounds and salts of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more
10 pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see
15 "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion
20 coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and
25 drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts.
30 Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from

solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1229-1296, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1282, by Halebian (August 1975).

5

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula **(I)** include references to salts, solvates, multi-component complexes, prodrugs, liquid crystals, etc. thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof, etc.

As indicated above, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula **(I)** are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula **(I)**, which may have little or no pharmacological activity themselves, can be converted into compounds of formula **(I)** having the desired activity, for example by hydrolytic cleavage, when administered into, or onto, the body. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

5

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality, the phosphate ester thereof, for example, a compound wherein the
10 hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) is replaced by PO_3H_2 (these prodrugs may be prepared by the methods laid out in WO 99/33815) and
- (ii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality ($-\text{NH}_2$ or $-\text{NHR}$ where $\text{R} \neq \text{H}$), an amide thereof, for
15 example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkanoyl}$.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of
20 other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Thus within the scope of the invention are envisaged the metabolites of
25 the compounds of formula (I) when formed *in vivo*.

Compounds of formula (I) or derivative herein defined containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) or derivative contains an alkenyl or alkenylene group,
30 geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) or derivative containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which

contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, 5 geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I) or derivatives, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counter ion is optically active, for example, *d*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

10

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

15 Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

20 Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) or derivative contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or 25 fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be 30 obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume

of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible.

The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above
5 wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

10 While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen
15 (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) or derivatives herein defined, wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an
20 atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C
25 and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I) or derivative herein
30 defined, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

5

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy. Isotopically-labelled compounds of formula (I) or derivatives herein defined can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

10

15 Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The compounds of formula (I) or their derivatives herein defined should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

20

25 Compounds (I) and derivatives herein defined of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

30

The compounds (I) and derivatives of the invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds or derivatives of

the invention or in combination with one or more other therapeutically active substances (drugs) (or as any combination thereof).

The compounds (I) and derivatives of the present invention may be administered in combination with COX inhibitors. Thus in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor modulator and one or more COX inhibitors as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

COX inhibitors useful for combining with the compounds of formula (I) and derivatives thereof of the present invention include, but are not limited to:

- (i) ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, fenbufen, ketoprofen, indoprofen, pirprofen, carprofen, oxaprozin, prapoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, tiaprofenic acid, fluprofen, bucloxic acid, indomethacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, diclofenac, fenclofenec, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acetyl salicylic acid, indometacin, piroxicam, tenoxicam, nabumetone, ketorolac, azapropazone, mefenamic acid, tolfenamic acid, diflunisal, podophyllotoxin derivatives, acetaminophen, dextrofen, droxicam, floctafenine, oxyphenbutazone, phenylbutazone, proglumetacin, acetaminophen, fentiazac, clidanac, oxipinac, mefenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid, flufenisal, sudoxicam, etodolac, pirofen, salicylic acid, choline magnesium trisalicylate, salicylate, benorylate, fentiazac, clopinac, feprazone, isoxicam and 2-fluoro-a-methyl[1,1'-biphenyl]-4-acetic acid, 4-(nitrooxy)butyl ester (See Wenk, et al., *Europ. J. Pharmacol.* 453:319-324 (2002));
- (ii) meloxicam, (CAS registry number 71125-38-7; described in U.S. Patent No. 4,233,299), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- (iii) celecoxib (US Patent No. 5,466,823), valdecoxib (US Patent No. 5,633,272), deracoxib (US Patent No. 5,521,207), rofecoxib (US Patent No. 5,474,995), etoricoxib (International Patent Application Publication No. WO 98/03484), JTE-522 (Japanese Patent Application Publication No. 9052882), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;

- (iv) Parecoxib (described in U.S. Patent No. 5,932,598), which is a therapeutically effective prodrug of the tricyclic Cox-2 selective inhibitor valdecoxib (described in U.S. Patent No. 5,633,272), in particular sodium parecoxib;
- 5 (v) ABT-963 (described in International Patent Application Publication No. WO 00/24719)
- (vi) Nimesulide (described in U.S. Patent No. 3,840,597), flosulide (discussed in J. Carter, Exp.Opin.Ther.Patents, 2(1), 21-29 (1997)), NS-398 (disclosed in U.S. Patent No. 4,885,367), SD 8381 (described in 10 U.S. Patent No. 6,034,256), BMS-347070 (described in U.S. Patent No. 6,180,651), S-2474 (described in European Patent Publication No. 595546) and MK-966 (described in U.S. Patent No. 5,968,974);
- (vii) darbufelone (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 15 8381 (Pharmacia, described in U.S. Patent No. 6,034,256), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb, described in U.S. Patent No. 6,180,651), MK-966 (Merck), L-783003 (Merck), T-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (Glaxo Wellcome), and S-2474 (Shionogi).
- 20

The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the present invention may be administered in combination with an agent which lowers estrogen levels, or which antagonises the estrogen receptor. Thus, in a 25 further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a compound of formula (I) or derivative as herein defined and one or more agents which lower estrogen levels, or antagonise the estrogen receptor, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

30

Agents which lower estrogen levels include gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists, GnRH antagonists and estrogen synthesis inhibitors. Agents which antagonise the estrogen receptor, i.e. estrogen receptor

antagonists, include anti-estrogens, or agents which selectively agonise the beta subtype of the estrogen receptor (ER β agonists).

- GnRH agonists suitable for the present invention include leuprorelin (Prostap - Wyeth), buserelin (Suprefact - Shire), goserelin (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelin (De-capeptyl - Ipsen), nafarelin (Synarel - Searle), deslorelin (Somagard - Shire), and histrelin/supprelin (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).
- 10 GnRH antagonists suitable for the present invention include teverelix (also known as antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetorelix (Cetrotide - ASTA Medica), ganirelix (Orgalutran - Organon), ozarelix (Spectrum) and elagolix (Neurocrine Biosciences Inc).
- 15 Anti-estrogens suitable for the present invention include tamoxifen, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifene (see Coombes et al. (1995) Cancer Res. **55**, 1070-1074), raloxifene or EM-652 (Labrie, F et al, (2001) J steroid Biochem Mol Biol, **79**, 213).
- 20 ER β agonists suitable for the present invention include prinaberel (ERB-041) and ERB-196 (Wyeth).

- Estrogen synthesis inhibitors suitable for the present invention include aromatase inhibitors. Examples of aromatase inhibitors include Formestane (4-OH androstenedione), Exemestane, Anastrozole (Arimidex) and Letroxole.
- 25

- The compounds of formula **(I)** or derivative as herein defined of the present invention may be administered in combination with an alpha-2-delta ligand. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a compound of formula **(I)** or derivative as herein defined and one or more alpha-2-delta ligands, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.
- 30

Examples of alpha-2-delta ligands for use in the present invention are those compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, generally or specifically disclosed in US4024175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/025239, particularly [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO-A-99/31075, particularly 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO-A-99/21324, particularly (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, WO-A-03/082807, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, WO-A-2004/039367, particularly (2S,4S)-4-(3-fluoro-phenoxy)methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline, EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 and WO-A-02/28881, all of which are incorporated herein by reference.

Preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention include: gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are (3S,5R)-3-amino-5-methyloctanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methylnonanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethylheptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyloctanoic acid, and the
5 pharmaceutically acceptable salts thereof.

Particularly preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are selected from gabapentin, pregabalin, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or
10 pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are gabapentin, pregabalin, 3-methylgabapentin, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)-proline, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methylhexanoic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methylhexanoic acid and (3S,5R)-3-aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methylhexanoic acid.
15
20
25

The contents of the published patent applications mentioned above, and in particular the general formulae of the therapeutically active compound of formula (I) or derivative as herein defined of the claims and exemplified compounds therein, are incorporated herein in their entirety by reference thereto.
30

The compounds of the present invention may also be administered in combination with any one or more of the following

- (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Estrogen receptor agonist;
- 5 (iii) Angiogenesis inhibitor;
- (iv) VEGF inhibitor;
- (v) Kinase inhibitor;
- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Androgen receptor modulator;
- 10 (viii) Androgen receptor agonists;
- (ix) Androgen receptor antagonists;
- (x) Prostanoid receptor agonist;
- (xi) Prostanoid receptor antagonist;
- (xi) Prostaglandin synthetase inhibitor;
- 15 (xii) Bioflavanoid;
- (xiii) Alkylating agent;
- (xiv) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
- (xv) Topoisomerase I inhibitor;
- (xvi) Metalloprotease inhibitor;
- 20 (xvii) Progesterone modulator; or
- (xviii) 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor.

Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a compound of formula **(I)** or derivative as herein defined

25 and any one or more of the following

- (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Estrogen receptor agonist;
- (iii) Angiogenesis inhibitor;
- (iv) VEGF inhibitor;
- 30 (v) Kinase inhibitor;
- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Androgen receptor modulator;
- (viii) Androgen receptor agonist;

- (ix) Androgen receptor antagonist;
 - (x) Prostanoid receptor agonist;
 - (xi) Prostanoid receptor antagonist;
 - (xi) Prostaglandin synthetase inhibitor;
 - 5 (xii) Bioflavanoid;
 - (xiii) Alkylating agent;
 - (xiv) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
 - (xv) Topoisomerase I inhibitor;
 - (xvi) Metalloprotease inhibitor;
 - 10 (xvii) Progesterone modulator; or
 - (xviii) 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor;
- as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis or uterine fibroids.
- 15 The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity, are more stable, have fewer side effects or are more selective, or have other more useful properties than the compounds of the art.
- 20 Thus the invention provides:
- (i) a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, as herein defined;
 - (ii) a process for the preparation of a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as herein defined ;
 - 25 (iii) a pharmaceutical formulation including a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as herein defined, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
 - 30 (iv) a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as herein defined or composition thereof, for use as a medicament;

- (v) a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as herein defined for use as a medicament for the treatment of a disorder which would benefit from progesterone receptor antagonism.
- 5 (vi) a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as herein defined or composition thereof, for use in treating endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain) or chronic pelvic pain syndrome;
- 10 (vii) a compound as in (vi) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- (viii) the use of a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as
15 herein defined or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain) or chronic pelvic pain syndrome;
- 20 (ix) use as in (viii) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- (x) a method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain) or chronic pelvic pain syndrome
25 including treating said mammal with an effective amount of compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof as herein defined or composition thereof;
- 30 (xi) a method as in (x) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- (xii) a compound of the formula **(III)**, **(IV)**, **(V)**, **(VI)** or **(VII)**;
- (xiii) a combination as described herein;

(xiv) a compound, salt, solvate (including hydrate), prodrug, process, method of treatment, combination therapy, intermediate or pharmaceutical composition, substantially as described herein.

5 Other aspects of the invention will be apparent from the claims.

Generally, compounds of formula **(I)** or derivatives as herein defined of the invention will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers. The term
10 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

15 Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of the compounds of formula **(I)** or derivatives as herein defined of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack
20 Publishing Company, 1995).

The compounds of formula **(I)** or derivatives as herein defined of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or
25 sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-
30 particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 30 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc.

When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

- 5 Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

10

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

- Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.
- 15

- Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.
- 20

- 25 The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

- Consumable oral films are typically pliable water-soluble or water-swelling thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I) or derivative as herein defined, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.
- 30

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

- 5 Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.
- 10 Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.
- 15 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

- 25 The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.
- 30

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in
5 conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

10

The solubility of compounds of formula (I) or derivatives as herein defined used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

15

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid,
20 semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*D*-lactic-co-glycolic)acid (PLGA) microspheres.

25 The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and
30 microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

5

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 10 The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an
- 15 aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example,
- 20 chitosan or cyclodextrin.

- The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for
- 25 dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

- Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is
- 30 micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20 mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µL to 100 µL. A typical formulation may comprise a compound of formula (I) or derivative as herein defined, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention may also be administered vaginally via a vaginal ring. Examples of formulations of vaginal ring are described in US 5,972,372; US 6,126,953; and US 6,125,850. Use of the vaginal ring is timed to the cycle to which the compound is being administered, including a 28-day cycle. However, it can be inserted for a longer or shorter period of time. For example, the ring can be inserted into the vagina to remain in place for three consecutive weeks. During the fourth week, the vaginal ring is removed and menses occurs. The following week, a new ring can be inserted and worn for the next consecutive three weeks then removed for the next menses to occur. In an alternative regimen, the vaginal ring can be replaced weekly for three consecutive weeks, followed by a week without the ring during menses. Regimens including longer and shorter cycles are also envisaged.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) or derivative as herein defined in accordance with the invention,

may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) or derivative as herein defined in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

10 The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called
15 memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compound of formula (I) or derivative as herein defined of the invention is typically in the range <1 mg to 1000 mg depending, of course, on the mode of administration.
20 For example, oral administration may require a total daily dose of from <1 mg to 1000 mg, while an intravenous dose may only require from <1 mg to 500 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

25 These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60 kg to 70 kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

30 The terms "treating", "treat", or "treatment" as used herein are intended to embrace both prevention and control i.e., prophylactic, palliative and curative treatment of the indicated conditions.

As used herein, the terms "treating" and "to treat", mean to alleviate symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms. The term "treatment" includes alleviation, elimination of causation (either on a temporary or permanent basis) of, or prevention of symptoms and disorders associated with endometriosis and/or uterine leiomyoma. The treatment may be a pre-treatment as well as a treatment at the on-set of symptoms.

The compounds of the present invention should be useful for the treatment of gynaecological symptoms of painful menstruation (dysmenorrhoea), painful intercourse (dyspareunia), painful defaecation (dyschezia) or micturition (dysuria) provoked by menstruation, chronic pelvic pain (constant or cyclic painful symptoms present for more than six months), excessive menstrual blood loss (menorrhagia), frequent periods (polymenorrhagia) or infrequent or irregular periods (oligoamenorrhoea or amenorrhoea) either occurring in the absence of specific pathology (dysfunctional uterine bleeding and/or primary dysmenorrhoea), or in association with endometriosis, adenomyosis, polycystic ovarian syndrome, or uterine fibroids (leiomyomata).

It is intended that the term treatment encompasses not only the management of the pain symptoms associated with the abovementioned conditions, but also modification of the disease progression itself, i.e. a clinically meaningful benefit to the patients is achieved. Modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain. More preferably, modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain, and prolonged intervals to symptom onset. Even more preferably, modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain, prolonged intervals to symptom onset, and reduction in the need for surgery. Most preferably, modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain, prolonged intervals to symptom onset, a reduction in the need of surgery, and preserved and/or improved fertility.

The compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the present invention may be tested in the screens set out below:

1.0 *In vitro* functional assay for progesterone receptor (PR) antagonists, agonists and modulators

The assay for PR antagonism takes advantage of the extensively reported modulation of alkaline phosphatase (AP) expression in human breast T47D mammary carcinoma cells {Beck et al., D. P. (1993). The progesterone antagonist RU486 acquires agonist activity upon stimulation of cAMP signalling pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 90, 4441-4445; Fensome et al. (2002). New progesterone receptor antagonists: 3,3-disubstituted-5-aryloxindoles. *Bioorg Med Chem Lett* 12, 3487-3490; Zhang et al., (2002a). 6-Aryl-1,4-dihydro-benzo d 1,3 oxazin- 2-ones: a novel class of potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 45, 4379-4382; Zhang et al., (2003). Novel 6-aryl-1,4-dihydrobenzo d oxazine-2-thiones as potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13, 1313-1316; Zhang et al., (2002b). Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 787-790; Zhang, Z. et al., (2000). In vitro characterization of trimegestone: a new potent and selective progestin. *Steroids* 65, 637-643.}. In the presence of progesterone or progesterone receptor agonists endogenous AP expression is induced in T47D cells and is inhibited by compounds possessing PR antagonistic activity. In the absence of progesterone any agonist activity is also observed as an induction of AP activity. By running the assay in two formats (+/- progesterone (P4)), compounds behaving as PR antagonists, agonists, partial agonists or modulators with mixed agonist/antagonist activity can be identified.

The equipment required to grow T47D cells and perform the progesterone-induced AP assay are outlined below.

Equipment List

- **Plates:**

- 96-well v-bottom polypropylene plates Greiner 651201
- 384 well polypropylene plates Matrix 4314
- 384-well white, polypropylene lidded plates (tissue culture treated)
Greiner 781080-PFI
- 5
 - **PlateMate Plus:**
 - 0.5 μ L to 30 μ L DART Tips Matrix 5316
 - **LJL Analyst:**
- 10
 - **Multidrop:** with sterile head Thermolabsystems

Cedex: AS20 cell counter Innovatis
- General Lab equipment:**
- Pipettes ranging from 2 μ L to 5000 μ L

15
 - 50 mL and 15 mL centrifuge tubes
 - Class II laminar flow hood
 - -80 $^{\circ}$ C freezer
- The materials required to grow T47D cells and perform the progesterone-
20 induced AP assay are outlined in **Table 1**.
- | Reagent | Supplier | Catalogu
e number |
|--|---|-------------------------------|
| T47D human mammary carcinoma cells | American tissue culture collections;
http://www.atcc.org/ | HTB-133 |
| Dimethyl sulphoxide (DMSO) | Sigma | D2650 |
| Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM) | Gibco | 21969-035 |
| DMEM without phenol red | Gibco | 31053-028 |
| L-Glutamine, 200 mM | Gibco | |
| Charcoal stripped foetal calf serum (CS-FCS) | Globepharm | HYC-001-325B (lot. APD2114 6) |
| Phosphate buffered saline (PBS) | Gibco | 14190-094 |

Foetal bovine serum (FBS)	PAA	A15-245
TROPIX CSPD Ready-to-use Emerald II reagent	Applied Biosystems	CD100RY
Progesterone (P4)	Sigma	P-6149
Pluronic-F127	Molecular Probes	P6867
RU486 (Mifepristone)	Sigma	M-8046

Table 1.

Growth medium: DMEM + Red (21969-035)

5 50 mL FCS (10%)
 6 mL Glutamine (2 mM)

Assay medium: DMEM – Red (31053-028)

 25 mL Charcoal Stripped FCS (5%)
10 6 mL Glutamine (2 mM)

Briefly, T47D cells are grown by propagating in DMEM with phenol red + 10% FCS + 2 mM Glutamine at 37 °C/5% CO₂. At 70-80% confluence, the media is exchanged for phenol red free DMEM + 5% CS-FCS (Assay media). Cells
15 are incubated overnight in assay media then harvested and frozen in assay media containing 10% DMSO at 1.5e7 cells/mL in 2 mL aliquots using a Planer and immediately stored in liquid nitrogen. Vials are removed from liquid nitrogen storage and immediately thawed in a water bath at 37 °C. The cell suspension is added dropwise to 20 mL of assay media, then the tube
20 centrifuged at 1000 rpm for 4 minutes, the supernatant is discarded and the pellet re-suspended in 20 mL assay media. T47D cells are then plated at 8750 cells/well in 35 µL assay media in sufficient white solid 384 well TC plates for the assay. For the agonist format assay a further 10 µL of assay media is added to each well. These plates are then cultured for 3-6 hours at 37 °C/5%
25 CO₂ before compound addition.

Preparation of test substances

Test substances are prepared by in 100% DMSO, half log concentrations from
30 4 mM in 384 well plates 5 µL / well (referred to here as '*grandmother*

plates'). Progesterone is 100 μ M made up in ethanol and PBS (i.e. add 1 mL ethanol to progesterone initially to help dissolving) and stored in 0.5-1 mL aliquots at -20 °C.

5	<u>Buffer</u>	<u>Diluent</u>
	PBS + 0.05% Pluronic F1267	PBS + 2.5% DMSO + 0.05%Pluronic F1267

Using a multidrop (Thermolabsystems), 60 μ L/well of buffer is added to a 384 well plate – this will be the '**mother plate**'. Add 45 μ L well buffer to *grandmother* plate using the multidrop (= 400 μ M 10% DMSO dilution). Mixed and spun to remove air bubbles.

20 μ L is taken from the *grandmother* plate (400 μ M 10% DMSO) and added to the *mother* plate (=100 μ M 2.5% DMSO). Mixed and spun to remove air bubbles

Preparation of Max/Min:

The Max's & Min's are prepared as below in Falcon tubes and then 100 μ L is transferred to the appropriate wells of a 384 well plate:

5 **Agonist Max: (solid block on plate map) 10 μ M progesterone (FAC 1 μ M)**

- 500 μ L of 100 μ M progesterone
- 4.5 mL diluent

10 **Agonist Min: (checker pattern on plate map) Diluent**

- Diluent

Antagonist Max: (solid block on plate map) Diluent

- Diluent

15 **Antagonist Min: (checker pattern on plate map) 1 μ M RU-486 (FAC 0.1 μ M)**

- 50 μ L of 0.2 mM RU-486
- 10 mL Diluent

20 **Addition of test substance to Cell plates**

- The PlateMate Plus was used to add 5 μ L MAX/MIN to cell plates
- Then 5 μ L test substances are added from the *mother plate*(after removing max/min PlateMate tips : columns 1 and 24)

25 See Figure 1 below.

Addition of agonist (5 nM progesterone FAC) for antagonist format only

30 25 nM progesterone in assay media is prepared from 100 μ M stock (12.5 μ L progesterone / 50 mL media), from which 10 μ L per well is transferred to the assay plate using the PlateMate Plus (already containing cells & compound).

The cell plates are incubated @ 37 °C, 5% CO₂ overnight (at least 16 hours).
Then:

- Tap out media from cell plates and drain on tissue
- Wash with PBS 40 µL/well
- Tap out PBS, drain on tissue
- Freeze for 15 minutes in a -80 °C freezer
- 5 • Thaw in a tissue culture incubator (15 minutes)
- Freeze 15 minutes in a -80 °C freezer (may be stored for at least one week without degradation of signal)
- Thaw in tissue culture incubator for 5 minutes and wipe moisture from plates
- 10 • Add 10 µL/well TROPIX CSPD Ready-to-use Emerald II reagent using the multidrop
- Incubate 1 hour in foil at room temperature
- Read on LJJ Analyst luminescence counter.

15 In the agonist format, sigmoid fitting of the results expressed as alkaline phosphatase induction (% of maximal progesterone response) by the test substances is achieved and an EC₅₀ is determined. In the antagonist format, results are expressed as alkaline phosphatase inhibition by the test compounds and an IC₅₀ is determined

20 % inhibition

- The mean minimum is calculated and subtracted from all other readings
- The mean maximum is calculated and % inhibition calculated i.e. reading/X x 100 = % response (R) and 100 - R = % inhibition

25 The EC₅₀ value is defined as the drug concentration required to produce a 50% induction of AP activity compared with 5 nM progesterone alone. Test substances with full agonism achieve 100% of the response of progesterone whereas partial agonists induce AP activity to a level which is sub-maximal to

30 that induced by progesterone. In the antagonist format, the IC₅₀ value is defined as the drug concentration required to produce a 50% inhibition of AP activity compared with 5 nM progesterone alone.

K_i calculation was carried out on the resulting IC₅₀ data using the Cheng-Prusoff equation. In binding assays the concentration of antagonist required to displace 50% of a radiolabelled ligand from a receptor preparation is measured as IC₅₀. This is dependent on the concentration of radiolabelled ligand and as such is converted to K_i using the Cheng-Prusoff equation below. K_i is an estimation of the concentration of antagonist at which 50% of the receptors are occupied.

$$K_i = IC_{50} / 1 + (L/K_d)$$

L = ligand concentration
K_d = equilibrium dissociation
constant for ligand

10

The Cheng-Prusoff equation used in binding assays is often used to calculate a K_i derived from IC₅₀ for functional assays substituting agonist concentration (A) for L and the agonist EC₅₀ for K_d.

15

$$K_i = IC_{50} / 1 + (A/EC_{50})$$

A = agonist concentration
EC₅₀ = agonist EC₅₀

20

For the purposes of substances exemplified here, the K_i values are less than 5 µM. In a preferred embodiment, the K_i value is less than 500 nM. In a more preferred embodiment, the K_i value is less than 50 nM.

25

30

The routes below, including those mentioned in the Examples and Preparations, illustrate methods of synthesising compounds of formula (I) and certain derivatives thereof. The skilled person will appreciate that the compounds of formula (I) or derivatives as herein defined of the invention, and intermediates thereto, could be made by methods other than those specifically described herein, for example by adaptation of the methods described herein, for example by methods known in the art. Suitable guides to synthesis, functional group interconversions, use of protecting groups, etc., are for example:

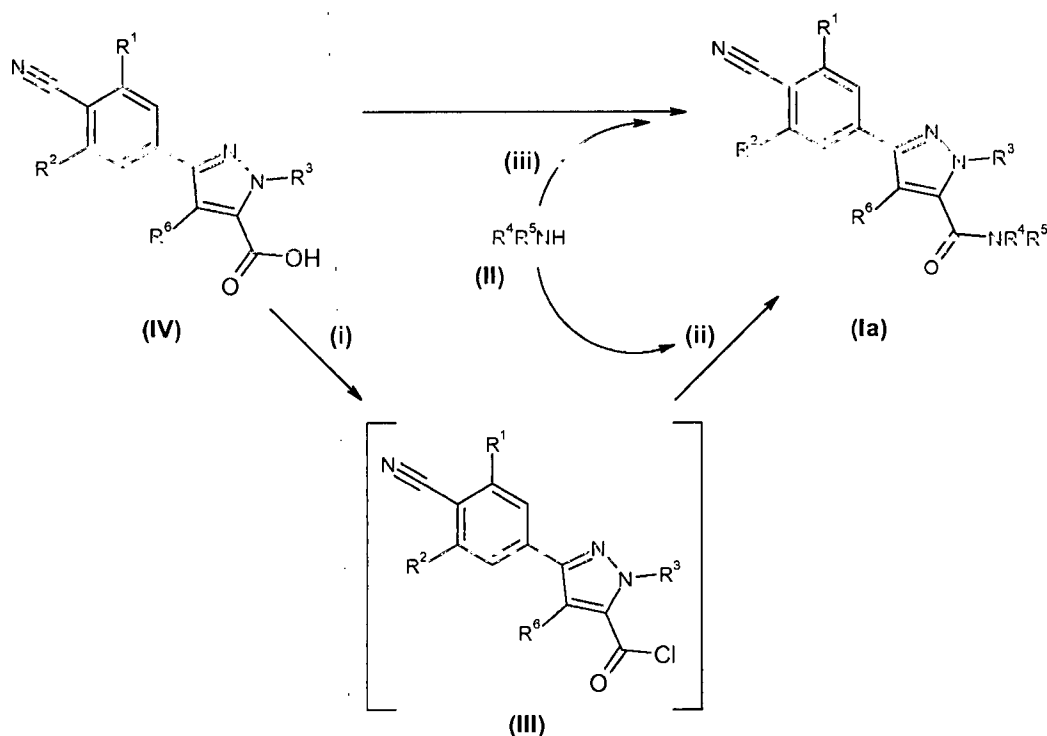
"Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience

(1978); "Organic Synthesis – The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); and
 5 "Protecting Groups" by PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); and any updated versions of said standard works.

The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the compounds of formula (I) or derivatives as herein defined, in addition to any novel intermediates used therein.

10

In the following general methods the substituents are as previously defined for a compound of formula (I) or derivative as herein defined unless otherwise stated.



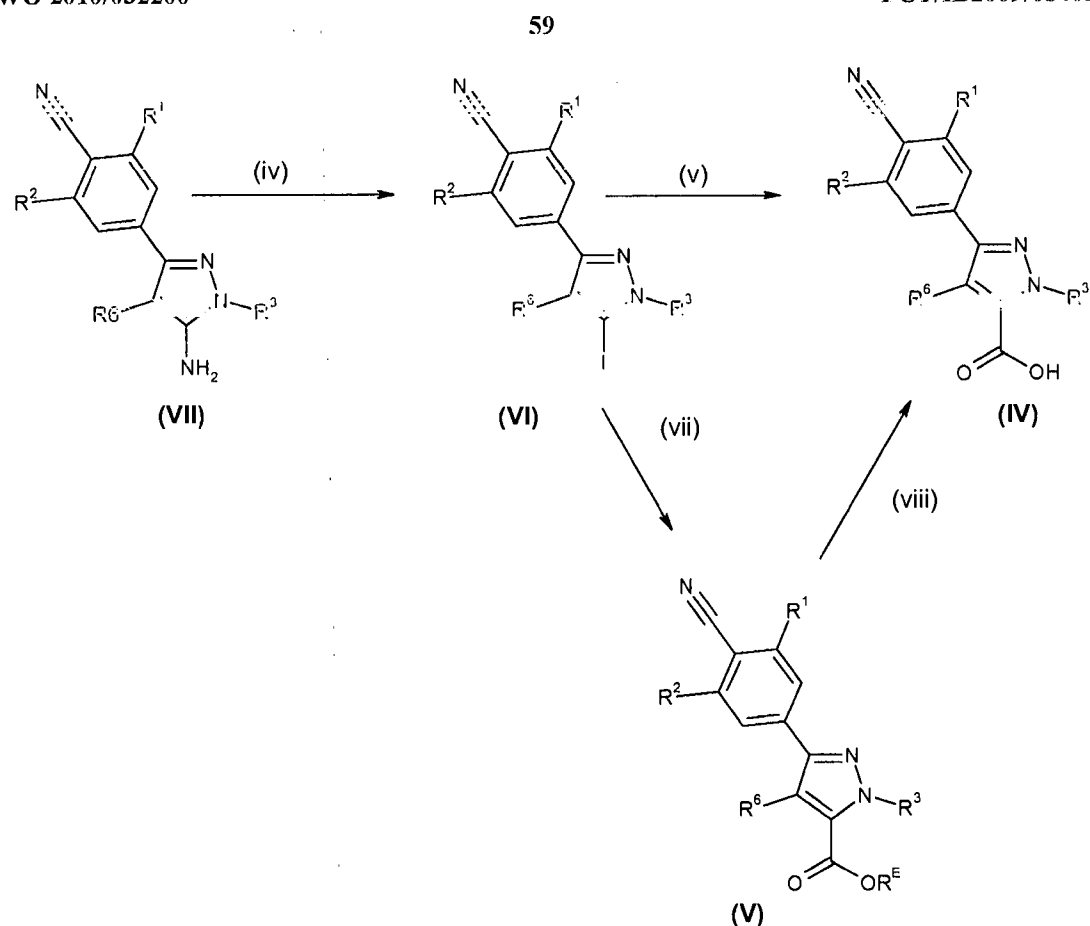
Scheme 1

15

The compounds of formula (Ia) can be prepared from the compounds of formula (III) and formula (II) by *in situ* acylation in the presence of a suitable base, such as pyridine or triethylamine (step (ii)). Typical conditions comprise using from 1 to 2 molar equivalents of a compound of formula (II), from 1 to 5
 20 molar equivalents of pyridine, in an organic solvent, at a temperature of from -20 to 80 °C. Preferred conditions comprise 1.2 molar equivalents of a

compound of formula (II) and 2 molar equivalents of triethylamine in 2-methyltetrahydrofuran, at ambient room temperature.

- The compounds of formula (III) can be prepared from the compounds of formula (IV) by acid chloride formation with a suitable reagent, such as thionyl chloride or oxalyl chloride (step (i)). Typical conditions comprise an excess of thionyl chloride at a temperature of from 20 to 80 °C. Preferred conditions comprise an excess of thionyl chloride at a temperature of 80 °C.
- 10 Alternatively, the compounds of formula (Ia) can be prepared from the compounds of formula (IV) and formula (II) by amide coupling in the presence of a suitable coupling reagent, such as 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 1,1'-carbonyldiimidazole or O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, and a
- 15 suitable base, such as triethylamine or pyridine, in an organic solvent (step (iii)). Typical conditions comprise using from 1 to 3 molar equivalents of a compound of formula (II), from 1 to 3 molar equivalents of O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and from 1 to 5 molar equivalents of pyridine, in 2-methyltetrahydrofuran, at a temperature of from 0
- 20 °C to 80 °C. Preferred conditions comprise 1.3 molar equivalents of a compound of formula (II), 2 molar equivalents of O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and 3 molar equivalents of pyridine, in 2-methyltetrahydrofuran, at a temperature of 80 °C.



Scheme 2

The compounds of formula (IV) can be prepared from the compounds of formula (VI) by carboxylation with carbon dioxide in the presence of a suitable base, such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium or *tert*-butyllithium (step (v)). Typical conditions comprise using an excess of carbon dioxide in the presence of from 1 to 3 molar equivalents of *n*-butyllithium, in an organic solvent, at a temperature of from -100 to 20 °C. Preferred conditions comprise using an excess of carbon dioxide in the presence of 1.5 molar equivalents of *n*-butyllithium, in tetrahydrofuran, at a temperature of -78 °C.

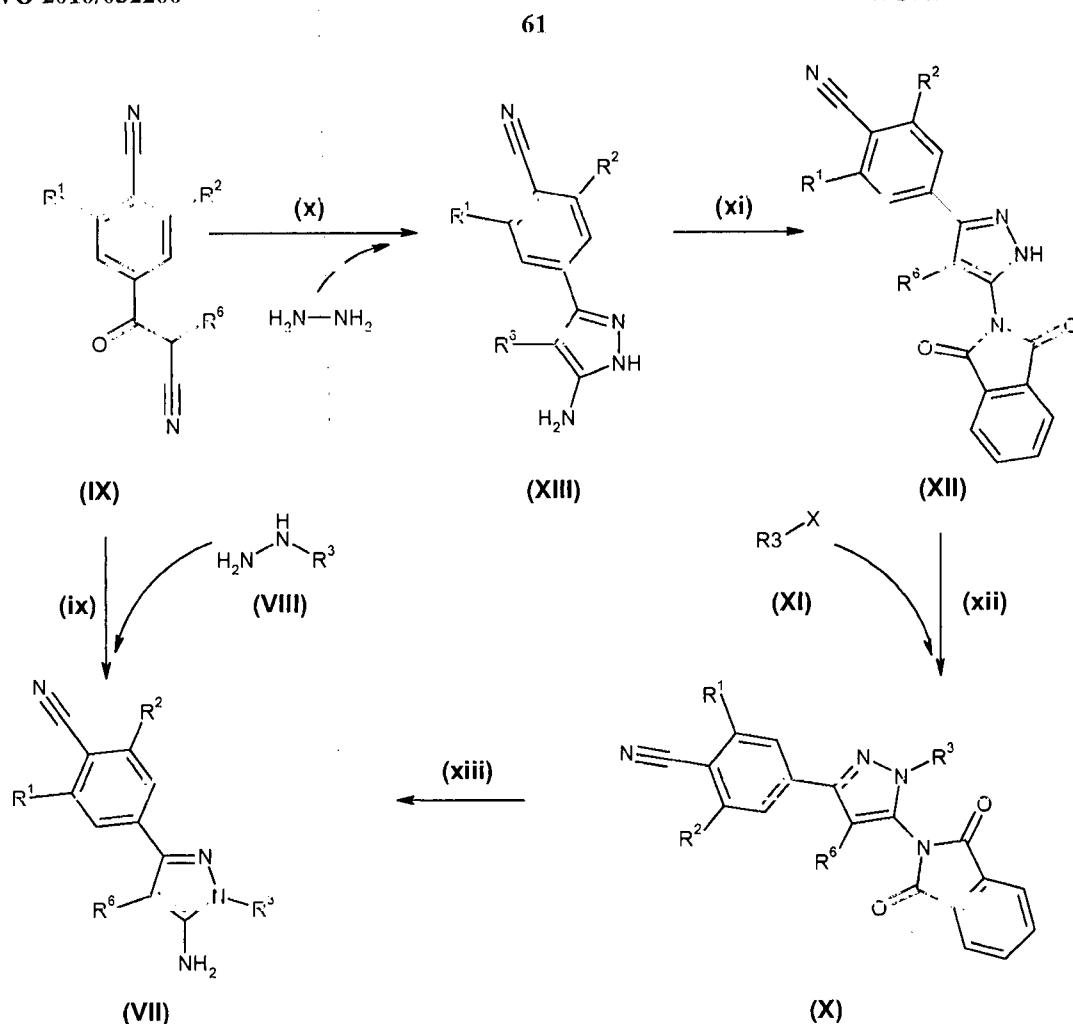
Alternatively, the compounds of formula (IV) can be prepared from the compounds of formula (V) (where R^E is a suitable ester-forming group, e.g. C₁₋₁₀ alkyl, phenyl optionally substituted by from 1 to 3 substituents each independently selected from C₁₋₆ alkyl, halo and nitro, or phenylmethyl optionally substituted in the phenyl ring by from 1 to 3 substituents each independently selected from C₁₋₆ alkyl, halo and nitro) by hydrolysis with a suitable base, such as sodium hydroxide or lithium hydroxide (step (viii)).

Typical conditions comprise using from 1 to 5 molar equivalents of sodium hydroxide in a suitable protic solvent and water, at a temperature of from 20 to 100 °C. Preferred conditions comprise 1.5 molar equivalents of sodium hydroxide in a water/methanol mix at a temperature of 100 °C.

5

The compounds of formula **(V)** can be prepared from the compounds of formula **(VI)** by carbonylation with a carbon monoxide source in the presence of a suitable catalyst and base, using a suitable alcohol as solvent (step **(vii)**). Typical conditions comprise using from 0.01 to 0.20 molar equivalents of [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium (II) chloride and from 1 to 5 molar equivalents of triethylamine, in methanol, charged to between 15 and 300 psi (103 to 2070kPa) with carbon monoxide, at a temperature of from 20 to 150 °C. Preferred conditions comprise using 0.05 molar equivalents of [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium (II) chloride and 2 molar equivalents of triethylamine, in methanol, charged to 100psi (690kPa) with carbon monoxide, at a temperature of 100 °C.

The compounds of formula **(VI)** can be prepared from the compounds of formula **(VII)** by a Sandmeyer reaction with a suitable reagent, such as ^tbutyl nitrite, isoamyl nitrite or a sodium nitrite, in the presence of a suitable acid, such as acetic acid or concentrated sulphuric acid, and in the presence of a suitable iodide source, such as potassium iodide, copper iodide or diiodomethane. Typical conditions comprise using from 1 to 5 molar equivalents of ^tbutyl nitrite in the presence of from 1 to 10 molar equivalents of acetic acid and from 1 to 5 molar equivalents of potassium iodide, in a suitable solvent, at a temperature of from -40 to 80 °C. Preferred conditions comprise 2.5 molar equivalents of ^tbutyl nitrite in the presence of 3 molar equivalents of acetic acid and 2.5 molar equivalents of potassium iodide, in acetonitrile and water, at ambient room temperature.



Scheme 3

(where X is a suitable leaving group, such as chloro, iodo, bromo, methanesulphonyloxy or tosyl).

5

The compounds of formula (VII) can be prepared from the compounds of formula (VIII) and formula (IX) by pyrazole ring formation in the presence of a suitable base, such as triethylamine or diisopropylethylamine, and an acid, such as acetic acid, with or without a catalytic amount of a strong acid, such as trifluoroacetic acid, in a suitable organic solvent (step (ix)). Typical conditions comprise using from 1 to 10 molar equivalents of a compound of formula (VIII), from 1 to 20 molar equivalents of diisopropylethylamine, from 6 to 60 molar equivalents of acetic acid, in ethanol, at from 0 °C to 78 °C. Preferred conditions comprise 1.1 molar equivalents of a compound of formula (VIII), 2 molar equivalents of diisopropylethylamine, and 6 molar equivalents of acetic acid, in ethanol at 60 °C.

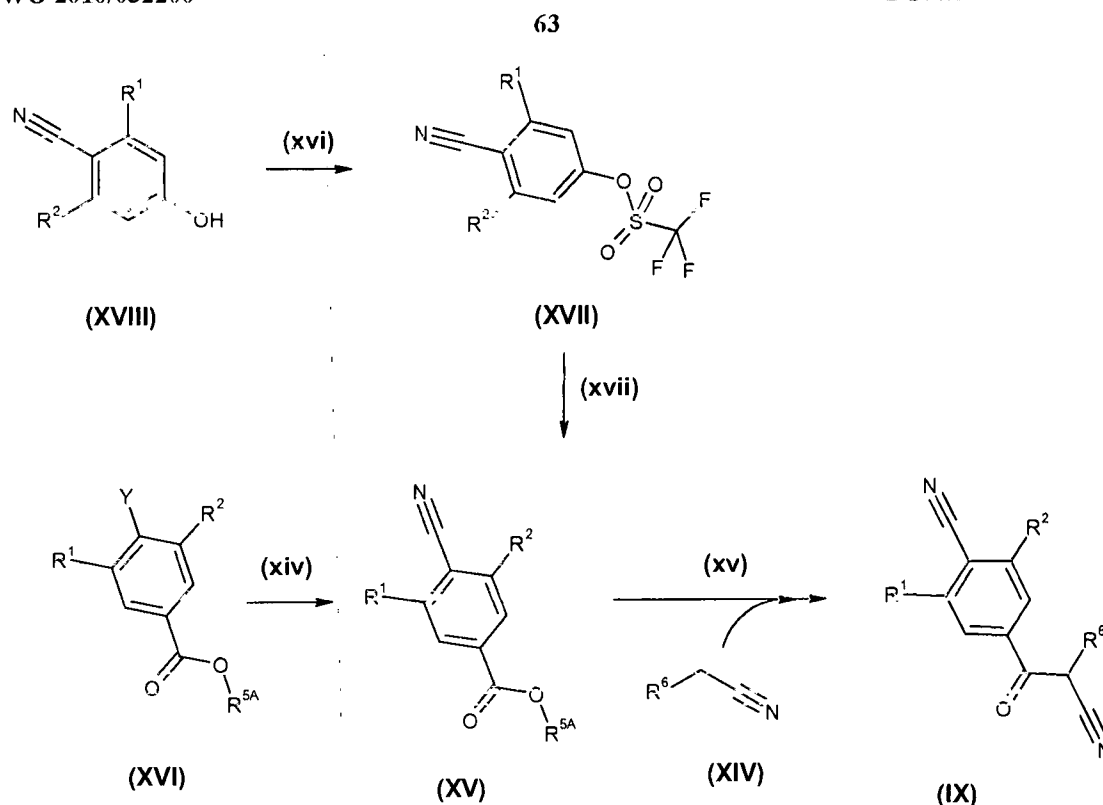
15

Alternatively, the compounds of formula (VII) can be prepared from the compounds of formula (X) by deprotection in the presence of a suitable hydrazine reagent, such as hydrazine hydrate or methylhydrazine, in a suitable organic solvent (step (xiii)). Typical conditions comprise using from 1 to 5 molar equivalents of methylhydrazine, in tetrahydrofuran, at from -20 °C to 67 °C. Preferred conditions comprise 1 molar equivalent of methylhydrazine, in tetrahydrofuran, at ambient room temperature.

The compounds of formula (X) can be prepared from the compounds of formula (XI) and formula (XII) by alkylation in the presence of a suitable base (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium *tert* butoxide or sodium hydride) in a suitable organic solvent (step (xii)). Typical conditions comprise using from 1 to 3 molar equivalents of a compound of formula (XI), and from 1 to 5 molar equivalents of potassium carbonate, in acetonitrile, at from 0 to 82 °C. Preferred conditions comprise 1.1 molar equivalents of a compound of formula (XI), and 3 molar equivalents of potassium carbonate, in acetonitrile, at 80 °C.

The compounds of formula (XII) can be prepared from the compounds of formula (XIII), by protection, using phthalic anhydride in a suitable organic solvent (step (xi)). Typical conditions comprise using from 1 to 3 molar equivalents of phthalic anhydride, in 1,4-dioxan, at from -20 °C to 100 °C. Preferred conditions comprise 1.14 molar equivalents of phthalic anhydride, in 1,4-dioxan, at ambient room temperature.

The compounds of formula (XIII) can be prepared from the compounds of formula (IX) and hydrazine by pyrazole formation in the presence of an acid catalyst, such as acetic acid or trifluoroacetic acid, in an organic solvent (step (x)). Typical conditions comprise using from 1 to 3 molar equivalents of hydrazine hydrate, and from 0.01 to 0.2 molar equivalents of trifluoroacetic acid, in ethanol, at from -20 °C to 78 °C. Preferred conditions comprise using 1.1 molar equivalents of hydrazine hydrate and 10% trifluoroacetic acid, in ethanol, at ambient room temperature.



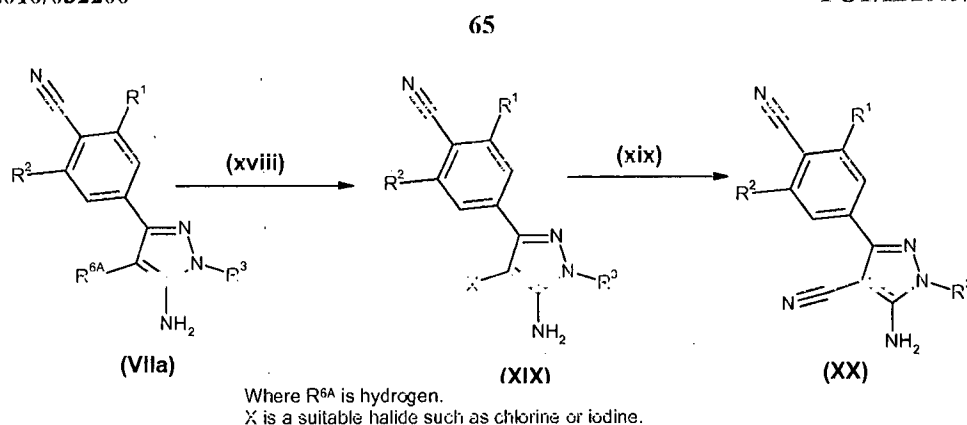
Scheme 4

- (where Y is a suitable halide or triflate and R^{5A} is a suitable ester-forming group, e.g. C₁₋₁₀ alkyl, phenyl optionally substituted by from 1 to 3 substituents each independently selected from C₁₋₆ alkyl, halo and nitro, or phenylmethyl optionally substituted in the phenyl ring by from 1 to 3 substituents each independently selected from C₁₋₆ alkyl, halo and nitro).
- The compounds of formulae (XVI) and (XVIII) are known compounds.
- The compounds of formula (IX) can be prepared from the compounds of formula (XIV) and (XV) by α -cyano-ketone formation in the presence of a base, such as lithium diisopropylamide, potassium *tert* butoxide or sodium hydride, in an organic solvent (step (xv)). Typical conditions comprise using from 1 to 3 molar equivalents of a compound of formula (XIV) and from 1 to 3 molar equivalents of lithium diisopropylamide, in tetrahydrofuran, at from -100 °C to 25 °C. Preferred conditions comprise 1 molar equivalent of a compound of formula (XIV) and 1.5 molar equivalents of lithium diisopropylamide, in tetrahydrofuran at -78 °C.

The compounds of formula **(XV)** are known compounds and can be prepared from the compounds of formula **(XVI)** cyanation with a suitable cyanide source, such as zinc cyanide, in the presence of a suitable palladium catalyst, in a suitable organic solvent (step **(xiv)**). Typical conditions comprise using
5 from 0.5 to 2 molar equivalents of zinc cyanide, from 0.01 to 0.2 molar equivalents of tris-(dibenzylideneacetone) dipalladium and from 0.02 to 0.3 molar equivalents of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, in dimethylformamide, at from 25 °C to 153 °C. Preferred conditions comprise
10 0.6 molar equivalents of zinc cyanide, 0.1 molar equivalents tris-(dibenzylideneacetone) dipalladium and 0.2 molar equivalents 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, in dimethylformamide, at 153 °C.

Alternatively, the compounds of formula **(XV)** can be prepared from the compounds of formula **(XVII)** by carbonylation with a carbon monoxide source
15 in the presence of a suitable catalyst and base, using a suitable alcohol as solvent (step **(xvii)**). Typical conditions comprise using from 0.01 to 0.20 molar equivalents of [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium (II) chloride and from 1 to 5 equivalents of triethylamine, in methanol, charged to between 15 and 300 psi (103 to 2070kPa) with carbon monoxide, at a
20 temperature of from 20 to 150 °C. Preferred conditions comprise 0.05 molar equivalents of [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium (II) chloride and 2 molar equivalents of triethylamine, in methanol, charged to 100psi (690kPa) with carbon monoxide, at a temperature of 100 °C.

25 The compounds of formula **(XVII)** can be prepared from the compounds of formula **(XVIII)** by triflation with a suitable agent, such as trifluoromethane sulfonic anhydride, in the presence of a suitable base, such as triethylamine or pyridine (step **(xvi)**). Typical conditions comprise using from 1 to 2 molar equivalents of trifluoromethane sulfonic anhydride and from 1 to 5 molar
30 equivalents of base, in an organic solvent, at a temperature of from -78 °C to 0 °C. Preferred conditions comprise 1.2 molar equivalents of trifluoromethane sulfonic anhydride and 2 molar equivalents of triethylamine, in dichloromethane at -15 °C.



Scheme 5

- The compounds of formula **(XX)** can be prepared from the compounds of formula **(XIX)** by cyanation with a suitable cyanide source, such as zinc cyanide, in the presence of a suitable palladium catalyst, in a suitable organic solvent (step **(xix)**). Typical conditions comprise using from 0.5 to 2 molar equivalents of zinc cyanide, from 0.01 to 0.2 molar equivalents of tris-(dibenzylideneacetone) dipalladium and from 0.02 to 0.3 molar equivalents of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, in dimethylformamide, at a temperature of from 25 °C to 153 °C. Preferred conditions comprise 0.6 molar equivalents of zinc cyanide, 0.1 molar equivalents tris-(dibenzylideneacetone) dipalladium and 0.2 molar equivalents 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, in dimethylformamide, at 153 °C.
- The compounds of formula **(XIX)** can be prepared from the compounds of Formula **(VIIa)** by halogenation with a suitable reagent such as N-iodosuccinimide (step **(xviii)**). Typical conditions comprise using from 1 to 2 molar equivalents of N-iodosuccinimide in an organic solvent, at a temperature of from 20 to 100 °C. Preferred conditions comprise 1.2 molar equivalents of N-iodosuccinimide in acetonitrile at 82 °C.

- Alternatively, when X is chloride, the compounds of formula **(XIX)** can be prepared from the compounds of Formula **(VIIa)** by halogenation with a suitable reagent, such potassium chloride, in the presence of Oxone[®] (trade mark) (potassium peroxymonosulfate) Typical conditions comprise using from 1 to 2 molar equivalents of potassium chloride and from 1 to 2 molar equivalents of Oxone[®] in an organic solvent, at a temperature of from 0 to 80

°C. Preferred conditions comprise 1.1 molar equivalents of potassium chloride and 1.1 molar equivalents of Oxone® in acetonitrile at 20 °C.

The Preparations and Examples that follow illustrate the invention but do not
5 limit the invention in any way. All starting materials are available commercially
or are described in the literature. All temperatures are in °C. Flash column
chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (9385). Thin layer
chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 plates (5729).
"R_f" represents the distance travelled by a compound divided by the distance
10 travelled by the solvent front on a TLC plate. Melting points were determined
using a Gallenkamp MPD350 apparatus and are uncorrected. NMR was
carried out using a Varian-Unity Inova 400 MHz NMR spectrometer or a
Varian Mercury 400 MHz NMR spectrometer. Mass spectroscopy was carried
out using a Finnigan Navigator single quadrupole electrospray mass
15 spectrometer or a Finnigan aQa APCI mass spectrometer.

Where it is stated that compounds were prepared in the manner described for
an earlier Preparation or Example, the skilled person will appreciate that
reaction times, number of equivalents of reagents and reaction temperatures
20 may be modified for each specific reaction, and that it may nevertheless be
necessary or desirable to employ different work-up or purification conditions.

The invention is illustrated by the following non-limiting Examples in which the
following abbreviations and definitions are used:

25	APCI	atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrum
	CDCl ₃	deuterated chloroform
	CD ₃ OD	deuterated methanol
	(CD ₃) ₂ SO	deuterated dimethyl sulphoxide
	δ	chemical shift
	d	doublet
	g	grams
	ESCI	electrospray ionisation

HPLC	high pressure liquid chromatography
LCMS	low resolution mass spectrum
M	molar
m	multiplet
mg	milligrams
MHz	mega hertz
mins	minutes
mL	millilitres
μ L	microlitres
mm	millimetres
mmol	milli moles
mol	moles
MS	mass spectrometry
m/z	mass spectrum peak
NMR	nuclear magnetic resonance
q	quartet
Rt	retention time
s	singlet
t	triplet
TFA	trifluoroacetic acid

Where singleton compounds have been analysed by LCMS, there are six methods used. These are illustrated below.

5 **System 1 – 6 minute basic run:**

A: 0.1% ammonium hydroxide in water

B: 0.1% ammonium hydroxide in acetonitrile

Column: C18 phase Fortis 50 x 4.6 mm with 5 micron particle size

Gradient: 95-5% A over 3 min, 1 min hold, 1mL/min

10 UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperature: 50 °C

System 2 - 2 minute acidic run:

System 3 - Mass Spec:

ESCI: MS

Solvent 20 mM Ammonia 1 minute run

5 System 4 – 6 minute acidic run:

A: 0.1 % formic acid in water

B: 0.1 % formic acid in acetonitrile

Column: C18 phase Phenomenex Luna 50 x 4.6 mm with 5 micron particle size

10 Gradient: 95-5% A over 3 min, 1 min hold, 1 mL/min

UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperature: 50 °C

System 5 – 5 minute acidic run:**15** A 0.0375% TFA in water

B 0.01875% TFA in acetonitrile

Column Ymc ODS-AQ 50 mm x 2 mm with 5 micron particle size

Gradient: 90-10% A over 4.7 min, 1 min hold, 0.8 mL/min

Temperature: 50 °C

20**System 6 – 5 minute acidic run:**

A 0.0375% TFA in water

B 0.01875% TFA in acetonitrile

Column Ymc ODS-AQ 50 mm x 2 mm with 5 micron particle size

25 Gradient: 99-0% A over 4.7 min, 1 min hold, 0.8 mL/min

Temperature: 50 °C

Mass Spectrometer Model: Agilent 1956A

Ionization Mode: API-ES

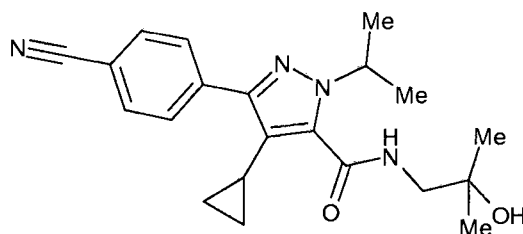
30 Polarity: Positive

Where singleton compounds have been purified by High Performance Liquid Chromatography, unless otherwise stated, one of two methods were used, and these are shown below.

	Method a	Method b
Column	Sunfire C18 4.6 x 50 mm id	Xterra 4.6 x 50 mm id
Temperature	Ambient	Ambient
Mobile Phase A	0.05% formic acid in water	0.05% ammonia in water
	0.05% formic acid in	0.05% ammonia in
Mobile Phase B	acetonitrile	acetonitrile
Gradient - Initial	5% B	5% B
Time 0 mins	5% B	5% B
Time 3 mins	98% B	98% B
Time 4 mins	98% B	98% B
Time 4.1 mins	5% B	5% B
Time 5 mins	5% B	5% B
Flow rate	1.5 mL / min	1.5 mL / min
Injection volume	5 μ L	5 μ L

5

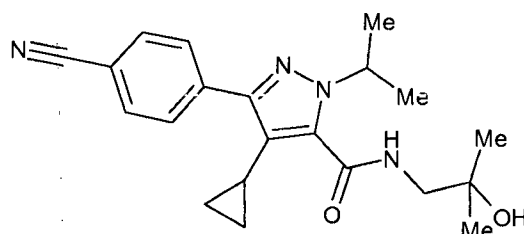
Example 1: 3-(4-Cyano-phenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Thionyl Chloride (20 mL) was added to the compound described in
10 **Preparation 5** (2.50 g, 8.47 mmol). This mixture was refluxed for 16 hours. It
was then evaporated under reduced pressure and azeotroped with toluene (3
x 50 mL) to give a gum. 2-methyltetrahydrofuran (20 mL) was added to the
crude mixture, followed by triethylamine (2.36 mL, 17 mmol) and 1-amino-2-
methyl-propan-2-ol (907 mg, 10.2 mmol). This mixture was then stirred at
15 room temperature for 2 hours, after which time it was quenched onto a
saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (20 mL), and

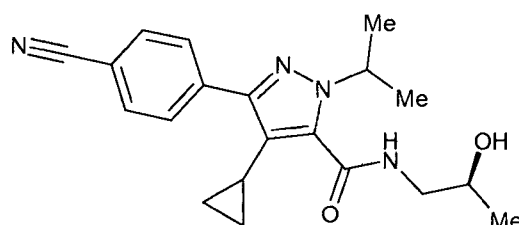
extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with a 10% w/v aqueous solution of citric acid (20 mL) and evaporated under reduced pressure to give a gum. This gum was triturated with diethyl ether to give the title compound as a white solid (2.32 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.55 (d, 6H), 1.80 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 5.40 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.80 (d, 1H). LCMS R_t=3.02 mins APCI MS m/z 367 [MH]⁺.

Example 1A: 3-(4-Cyano-phenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



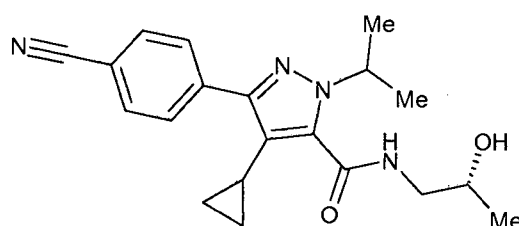
Thionyl Chloride (16.6 mL, 203 mmol) was added to the compound described in **Preparation 72** (60 g, 203 mmol) in solution in isopropylacetate (600 mL). This mixture stirred at 70°C for 3.5 hours and was then allowed to cool down to room temperature. Triethylamine (62.3 mL, 447 mmol) was then added slowly to this mixture followed by a solution of 1-amino-2-methyl-propan-2-ol (21.7 mg, 244 mmol) in isopropylacetate (200 mL) over 20 minutes. The reaction mixture was stirred for 5 minutes at room temperature. It was then diluted with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (600 mL), water (500 mL) and was extracted with ethylacetate (1700 mL). The organic layer was washed with an aqueous solution of potassium hydroxide (1.0 M, 3x200 mL), dried with magnesium sulphate and evaporated under reduced to give a brown solid. This solid was recrystallised from acetonitrile:water (9:1, 660 mL) to afford a solid which was filtered off, rinsed with water (70 mL) and dried to give the title compound as white solid (42 g, 56%). (2.32 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.55 (d, 6H), 1.80 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 5.40 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.80 (d, 1H). LCMS R_t=3.02 mins APCI MS m/z 367 [MH]⁺.

5 **Example 2:** 3-(4-Cyano-phenyl)-4-cyclopropyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



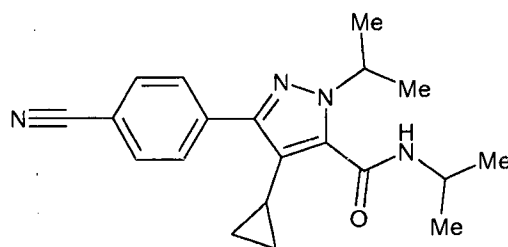
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (S)-(+)-1-amino-2-propanol, and purifying using column chromatography eluting with 50% ethyl acetate in pentane, the title compound was prepared as a solid (67
10 mg, 14%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.80 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). ESI MS m/z 353 [MH]⁺.

15 **Example 3:** 3-(4-Cyano-phenyl)-4-cyclopropyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



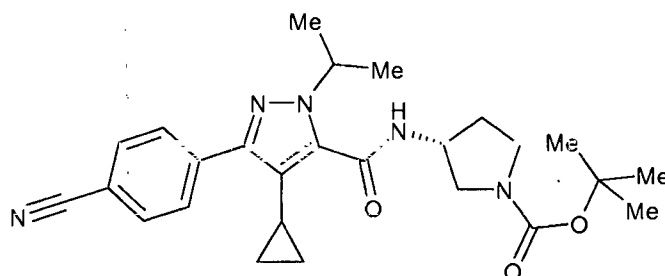
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (R)-(+)-1-amino-2-propanol, and purifying using column chromatography eluting with 50% ethyl acetate in pentane, the title compound was prepared as a solid (79
20 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.80 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). APCI MS m/z 353 [MH]⁺.

25 **Example 4:** 3-(4-Cyano-phenyl)-4-cyclopropyl-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using isopropylamine, the title compound was prepared as a solid (136 mg, 41%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.50
 5 (d, 6H), 1.30 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). APCI MS m/z 337 [MH]⁺.

Example 5: *tert*-Butyl (3*R*)-3-([3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl)amino)-pyrrolidine-1-carboxylate

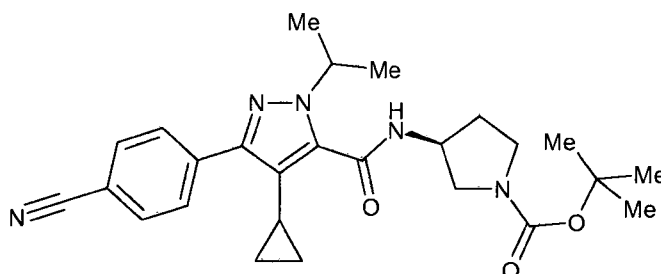


10

O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (642 mg, 1.69 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 5** (250 mg, 0.85 mmol) in 2-methyl tetrahydrofuran (5 mL), followed by pyridine (0.21 mL, 2.54 mmol) and (*R*)-(+)-*N*-Boc-3-aminopyrrolidine (0.19 mL, 1.10 mmol). This mixture was stirred at reflux for 1
 15 hour and then allowed to stand at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure to give a gum. This crude residue was partitioned between an aqueous saturated solution of sodium hydrogen carbonate (10 mL) and dichloromethane (5 mL). The organic layer
 20 was washed with an aqueous 10% w/v citric acid (10 mL), and evaporated under reduced pressure to give a solid (321 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50 (d, 6H), 1.30 (m, 1H), 2.05-2.40 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (m, 2H). APCI MS m/z 464 [MH]⁺.

25

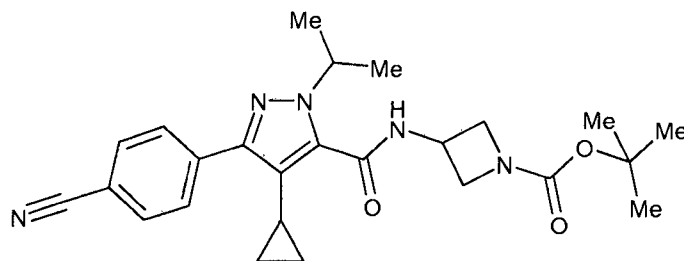
Example 6: (*tert*-Butyl (3*S*)-3-({[3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl]carbonyl}amino)-pyrrolidine-1-carboxylate



Using a procedure similar to that described for **Example 5**, but using (S)-(+)-
5 N-Boc-3-aminopyrrolidine, the title compound was prepared as a solid (343
mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.45 (s,
9H), 1.50 (d, 6H), 1.80 (m, 1H), 2.05-2.40 (m, 2H), 3.40 -3.80 (m, 4H), 4.65
(m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (m, 2H). APCI MS m/z
464 [MH]⁺.

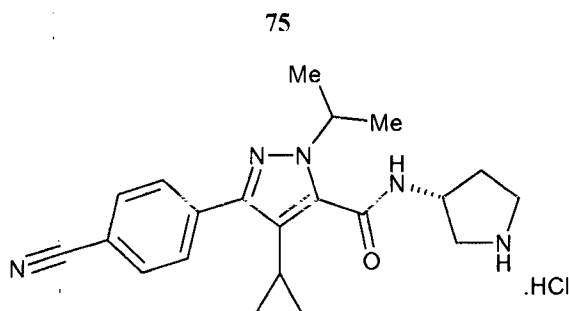
10

Example 7: *tert*-Butyl 3-({[3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1*H*-
pyrazol-5-yl]carbonyl}amino)azetidine-1-carboxylate



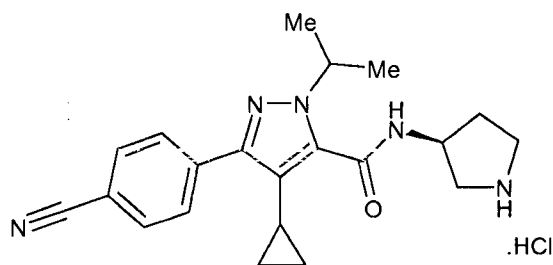
Using a procedure similar to that described for **Example 5**, but using 3-amino-
15 1-N-boc-azetidine, the title compound was prepared as a solid (224 mg, 59%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50
(d, 6H), 1.85 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 5.35 (m, 1H),
7.00 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (m, 2H). APCI MS m/z 450 [MH]⁺.

Example 8: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3*R*)-pyrrolidin-3-
20 yl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide hydrochloride



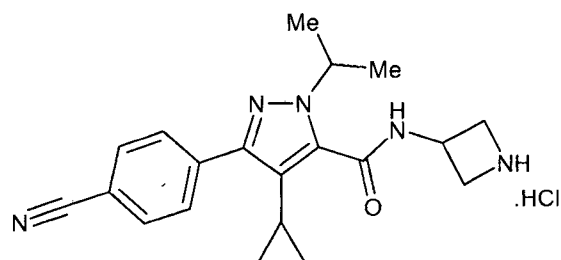
Using a procedure similar to that described for **Preparation 19**, but using the compound described in **Example 5**, the title compound was prepared as a solid (205 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.30 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.05 (d, 2H). APCI MS m/z 364 [MH]⁺.

Example 9: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide hydrochloride



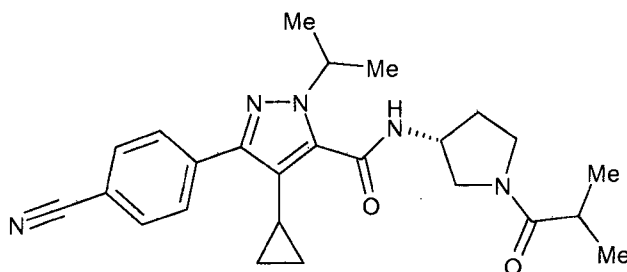
Using a procedure similar to that described for **Preparation 19**, but using the compound described in **Example 6**, the title compound was prepared as a solid (156 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.30 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.05 (d, 2H). APCI MS m/z 364 [MH]⁺.

Example 10: N-Azetidin-3-yl-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



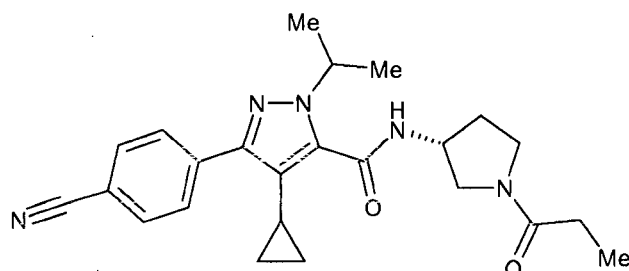
Using a procedure similar to that described for **Preparation 19**, but using the compound described in **Example 7**, the title compound was prepared as a solid (134 mg, 52%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.30 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 2.00 (m, 1H), 3.30m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.05 (d, 2H). APCI MS m/z 350 [MH]⁺.

Example 11: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(3*R*)-1-isobutyrylpyrrolidin-3-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



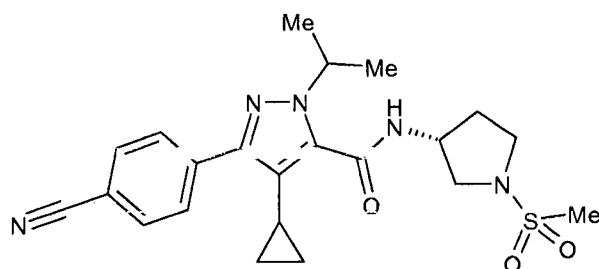
Isobutyryl chloride (18 μL, 0.17 mmol) was added to a solution of the compound described in **Example 8** (46 mg, 0.12 mmol) and triethylamine (48 μL, 0.35 mmol) in dichloromethane (2 mL). This mixture was stirred at room temperature for 2 hours, After which time it was washed with an aqueous saturated solution of sodium hydrogen carbonate (5 mL) and a 10% w/v aqueous solution of citric acid (5 mL), then evaporated under reduced pressure to give a solid (40 mg, 80%). LCMS R_t=1.49 mins ESCI MS m/z 434 [MH]⁺.

Example 12: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-*N*-[(3*S*)-1-propionylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 11**, but using propionyl chloride, the title compound was prepared as a solid (26 mg, 54%). LCMS R_t =1.43 mins ES/CI MS m/z 420 $[MH]^+$.

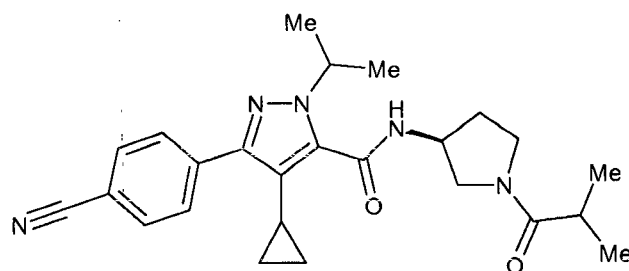
Example 13: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-*N*-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



10

Using a procedure similar to that described for **Example 11**, but using methane sulphonyl chloride, the title compound was prepared as a solid (34 mg, 67%). LCMS R_t =1.49 mins ES/CI MS m/z 442 $[MH]^+$.

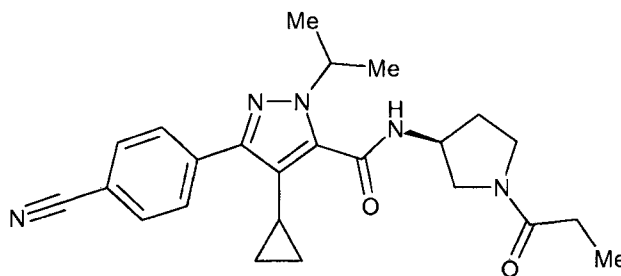
Example 14: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-*N*-[(3*S*)-1-isobutyrylpyrrolidin-3-yl]-1-isopropyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 11**, but using the compound described in **Example 9**, the title compound was prepared as a solid (32 mg, 34%). LCMS R_t =1.49 mins ES/CI MS m/z 434 $[MH]^+$.

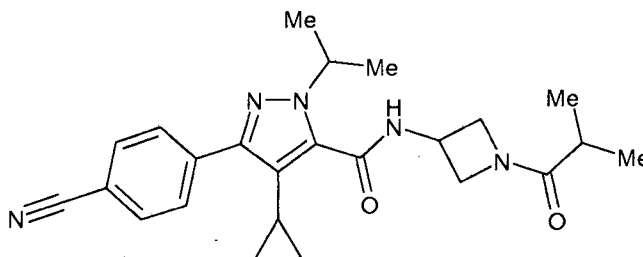
20

Example 15: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-1-propionylpyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



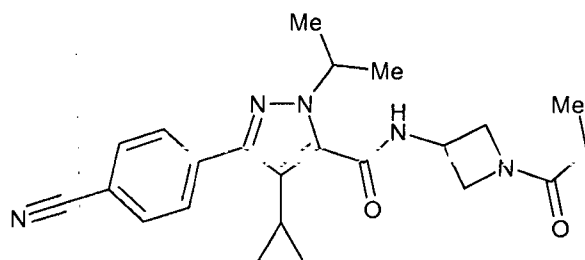
- 5 Using a procedure similar to that described for **Example 11** but using the compound described in **Example 9** and propionyl chloride, the title compound was prepared as a solid (24 mg, 65%). LCMS $R_t=1.43$ mins ESCI MS m/z 420 $[MH]^+$.

10 **Example 16:** 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(1-isobutyrylazetidin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



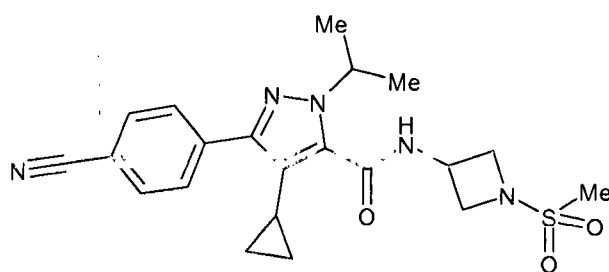
- Using a procedure similar to that described for **Example 11**, but using the compound described in **Example 10**, the title compound was prepared as a solid (21 mg, 64%). LCMS $R_t=1.49$ mins ESCI MS m/z 420 $[MH]^+$.
- 15

Example 17: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(1-propionyl azetidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



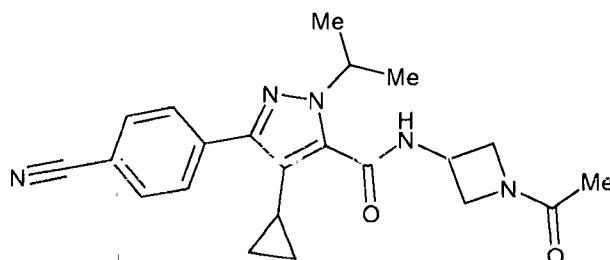
Using a procedure similar to that described for **Example 11** but using the compound described in **Example 10** and propionyl chloride, the title compound was prepared as a solid (24 mg, 76%). LCMS R_t =1.42 mins ESI MS m/z 406 $[MH]^+$.

Example 18: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[1-(methyl sulfonyl) azetidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 11** but using the compound described in **Example 10** and methane sulphonyl chloride, the title compound was prepared as a solid (15 mg, 45%). LCMS R_t =1.50 mins ESI MS m/z 428 $[MH]^+$.

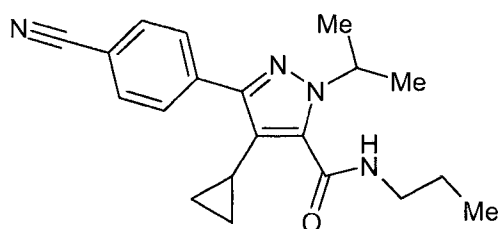
Example 19: N-(1-Acetylazetidin-3-yl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 11** but using the compound described in **Example 10** and acetyl chloride, the title compound

was prepared as a solid (28 mg, 92%). LCMS R_t =1.35 mins ESCI MS m/z 392 $[MH]^+$.

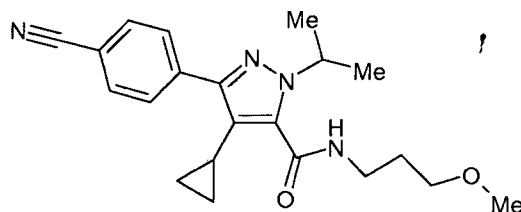
5 **Example 20:** 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using N-propylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.65 mins ESCI MS m/z 337 $[MH]^+$.

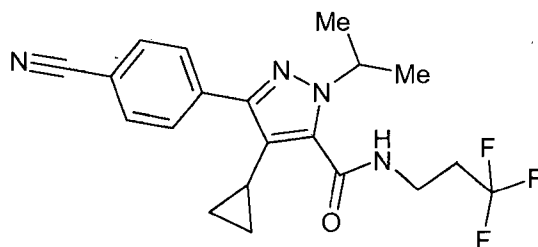
10

Example 21: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



15 Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 3-methoxypropylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =2.50 mins ESCI MS m/z 367 $[MH]^+$.

Example 22: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

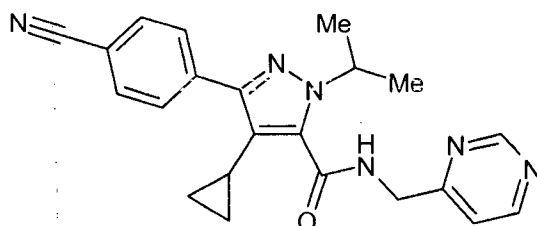


20

Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 3,3,3-trifluoropropyl amine hydrochloride, the title compound was purified by

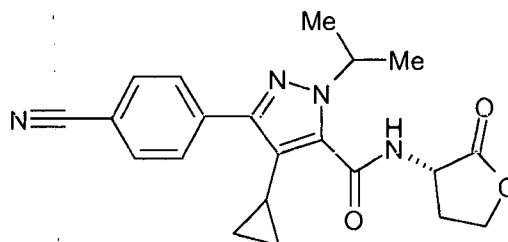
high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.88 mins ESCI MS m/z 391 $[MH]^+$.

Example 23: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(pyrimidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



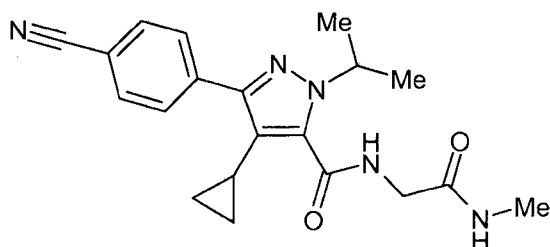
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 4-(aminomethyl)-pyrimidine hydrochloride, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.29 mins ESCI MS m/z 387 $[MH]^+$.

Example 24: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



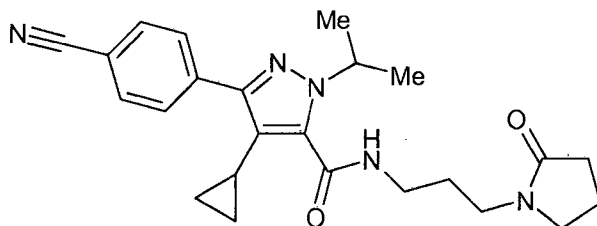
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (S)-(-)- α -amino- γ -butyrolactone hydrobromide, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.23 mins ESCI MS m/z 379 $[MH]^+$.

Example 25: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[2-(methyl amino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



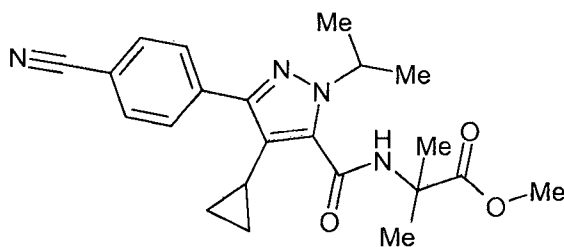
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using
5 H-Gly-NHMe hydrochloride, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS $R_t=3.07$ mins ESCI MS m/z 366 $[MH]^+$.

Example 26: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using
N-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS $R_t=3.20$ mins ESCI MS m/z 420
15 $[MH]^+$.

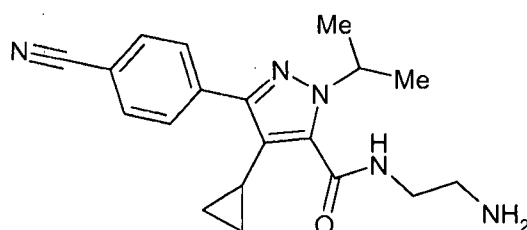
Example 27: Methyl N-[[3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl]-2-methyl-alaninate



20 Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using α -aminoisobutyric acid methyl ester hydrochloride, the title compound was

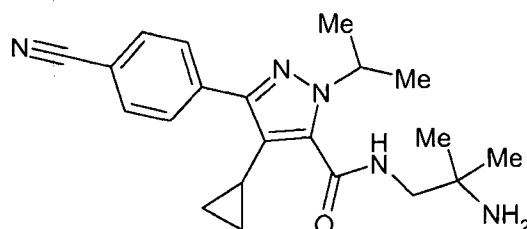
purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.66 mins
ESCI MS m/z 395 $[MH]^+$.

Example 28: N-(2-Aminoethyl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-
1H-pyrazole-5-carboxamide



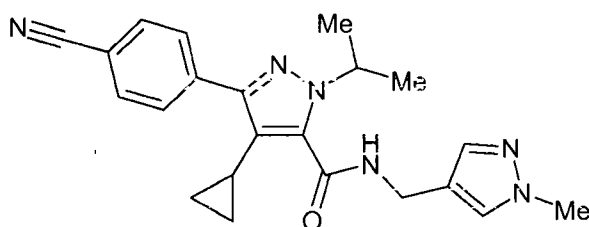
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using ethylenediamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =2.30 mins ESCI MS m/z 338 $[MH]^+$.

Example 29: N-(2-amino-2-methylpropyl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 1,2-diamino-2-methylpropane, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =2.33 mins ESCI MS m/z 366 $[MH]^+$.

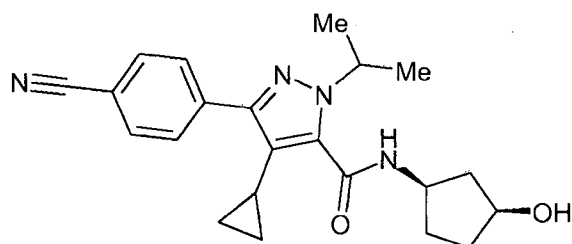
Example 30: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using C-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 1.43 mins ESCI MS m/z 389 $[MH]^+$.

5

Example 31: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(1*R*,3*S*)-3-hydroxy cyclopentyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

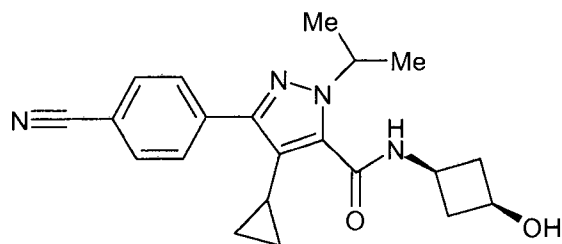


Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (1*S*,3*R*)-3-Amino-cyclopentanol, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 1.43 mins ESCI MS m/z 379 $[MH]^+$.

10

Example 32: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(*cis*-3-hydroxycyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

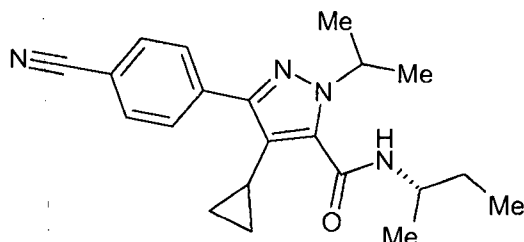
15



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 65**, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 1.37 mins ESCI MS m/z 365 $[MH]^+$.

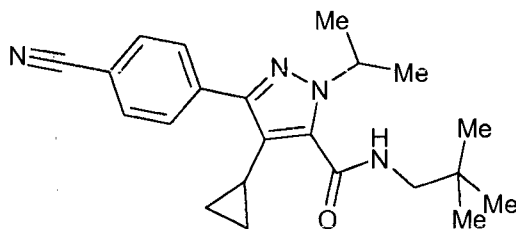
20

Example 33: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1*S*)-1-methylpropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+)-2-aminobutane, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 2.38 mins ES/CI MS m/z 351 $[MH]^+$.

Example 34: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-(2,2-dimethylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

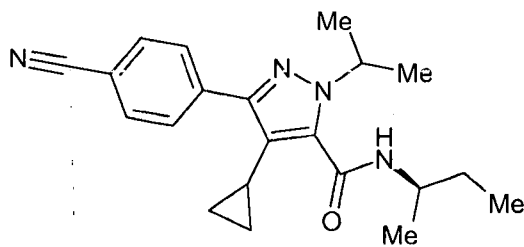


10

Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using neopentylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 3.54 mins ES/CI MS m/z 365 $[MH]^+$.

15

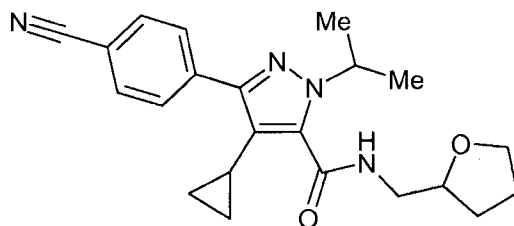
Example 35: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1*R*)-1-methylpropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



20

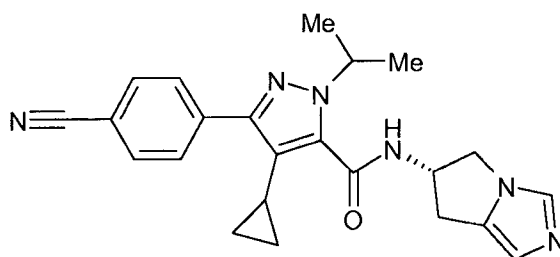
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (*R*)-(-)-2-aminobutane, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 2.38 mins ES/CI MS m/z 351 $[MH]^+$.

Example 36: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



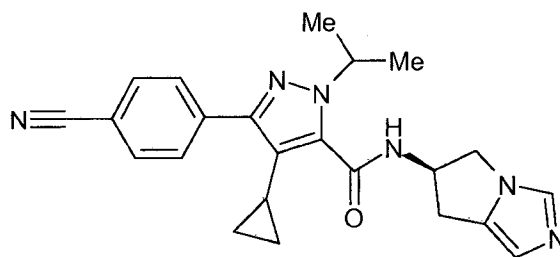
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+/-)-tetrahydrofurfurylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 3.18 mins ESCI MS m/z 379 $[MH]^+$.

Example 37: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(6S)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 68**, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 2.29 mins ESCI MS m/z 401 $[MH]^+$.

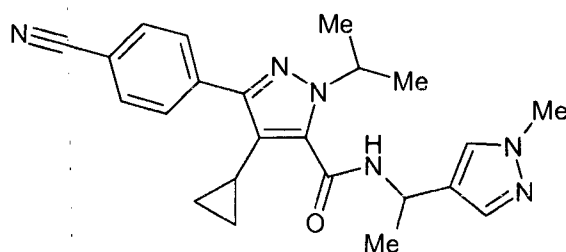
Example 38: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(6R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 67**, the title compound was purified

by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 2.30 mins ES/CI MS m/z 401 $[MH]^+$.

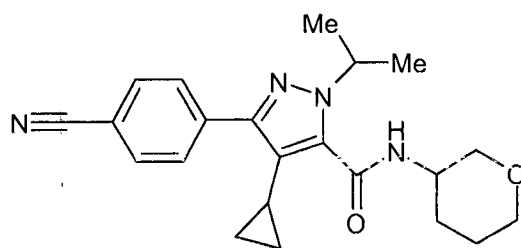
5 **Example 39:** (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+/-)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 3.01 mins ES/CI MS m/z 403 $[MH]^+$.

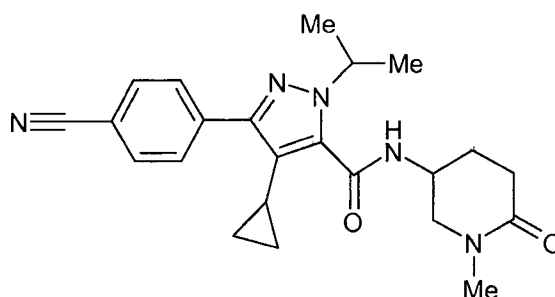
10

Example 40: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



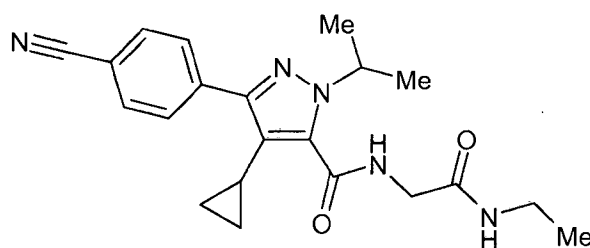
15 Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+/-)-tetrahydro-pyran-3-ylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 3.10 mins ES/CI MS m/z 379 $[MH]^+$.

Example 41: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(1-methyl-6-oxopiperidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



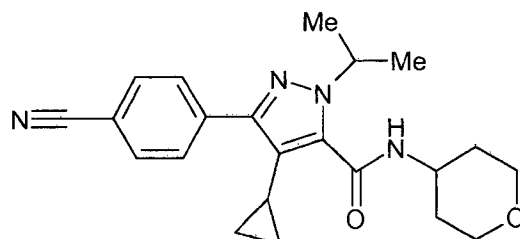
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using
5 5-amino-1-methyl-piperidin-2-one (prepared according to J. Antibiot. Ser. A.
17, 1964, 172.) the title compound was purified by high performance liquid
chromatography. LCMS R_t = 2.80 mins ES/CI MS m/z 406 $[MH]^+$.

Example 42: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[2-(ethylamino)-2-oxoethyl]-
1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using
2-amino-N-ethyl-acetamide, the title compound was purified by high
performance liquid chromatography. LCMS R_t = 2.89 mins ES/CI MS m/z 380
15 $[MH]^+$.

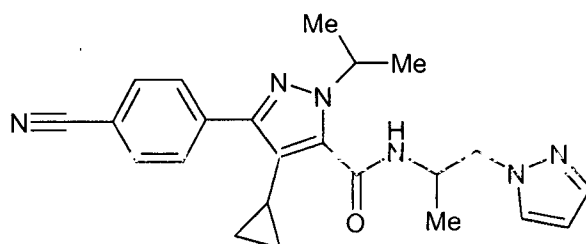
Example 43: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydro-2H-
pyran-4-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



20 Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using
tetrahydro-pyran-4-ylamine, the title compound was purified by high

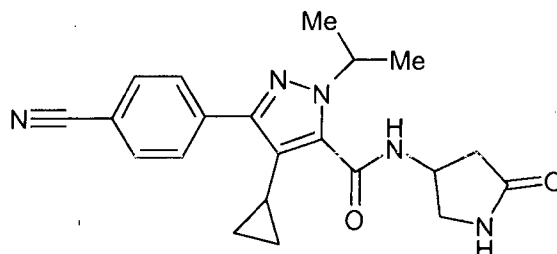
performance liquid chromatography. LCMS R_t = 3.00 mins ESI MS m/z 379 $[MH]^+$.

Example 44: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[1-methyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



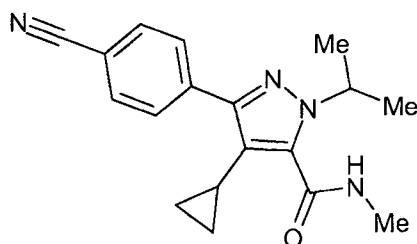
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+/-)-1-methyl-2-pyrazol-1-yl-ethylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 3.09 mins ESI MS m/z 403 $[MH]^+$.

Example 45: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[(3R)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



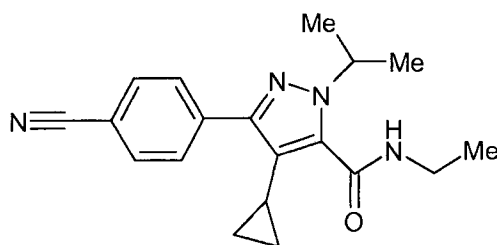
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+/-)-4-amino-pyrrolidin-2-one, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t = 2.67 mins ESI MS m/z 378 $[MH]^+$.

Example 46: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



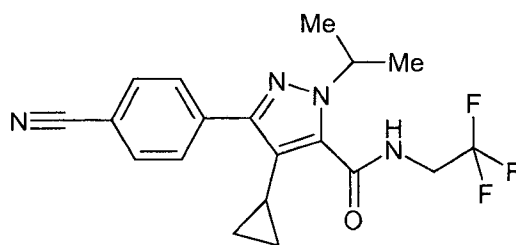
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using methylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a white solid (44 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.75 (m, 1H), 3.05 (d, 3H), 5.30 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). LCMS R_t=2.91 mins ESCI MS m/z 309 [MH]⁺.

Example 47: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



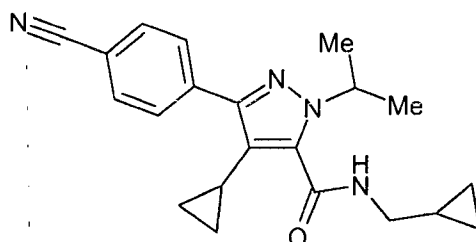
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using ethylamine hydrochloride, the title compound was isolated as a white solid (14 mg, 26%). LCMS R_t=3.04 mins ESCI MS m/z 323 [MH]⁺.

Example 48: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 2,2,2-trifluoroethylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS $R_t=3.31$ mins ESI MS m/z 377 $[MH]^+$.

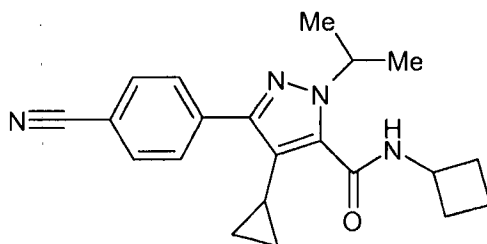
5 **Example 49:** 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-*N*-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using cyclopropylmethylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS $R_t=3.30$ mins ESI MS m/z 349 $[MH]^+$.

10

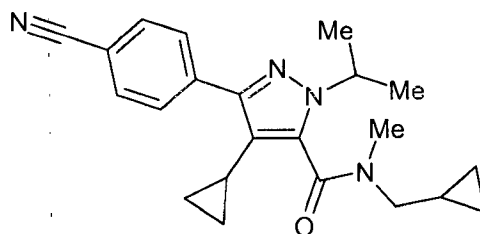
Example 50: 3-(4-Cyanophenyl)-1-*N*-cyclobutyl-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



15 Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using cyclobutylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS $R_t=3.27$ mins ESI MS m/z 349 $[MH]^+$.

15

20 **Example 51:** 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-*N*-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-*N*-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

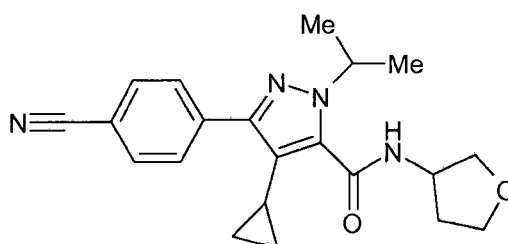


20

Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using cyclopropylmethyl-methyl-amine (prepared according to J. Heterocyclic Chem., 20, 1031 (1983)), the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.38 mins ESCI MS m/z 363 $[MH]^+$.

5

Example 52: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

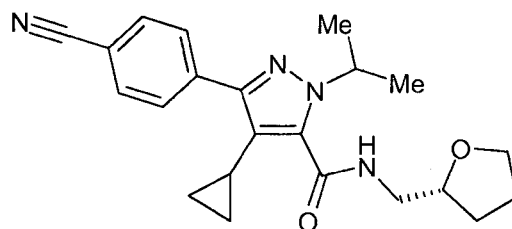


Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (+/-)-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =2.93 mins ESCI MS m/z 365 $[MH]^+$.

10

Example 53: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide

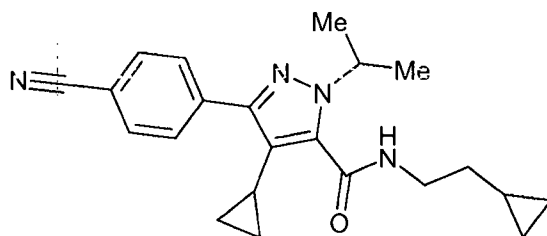
15



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (R)-(-)-tetrahydrofurfurylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.12 mins ESCI MS m/z 379 $[MH]^+$.

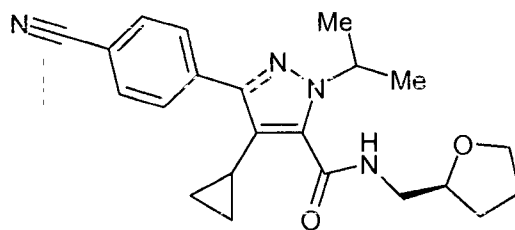
20

Example 54: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-11-(2-cyclopropylethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



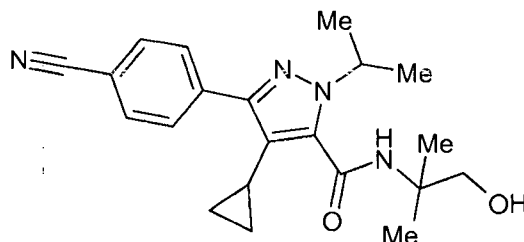
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 2-cyclopropyl-ethylamine hydrochloride (prepared according to Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 3147–3149), the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.36 mins ESCI MS m/z 363 $[MH]^+$.

Example 55: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-11-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl methyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using (S)-(-)-tetrahydrofurfurylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.12 mins ESCI MS m/z 379 $[MH]^+$.

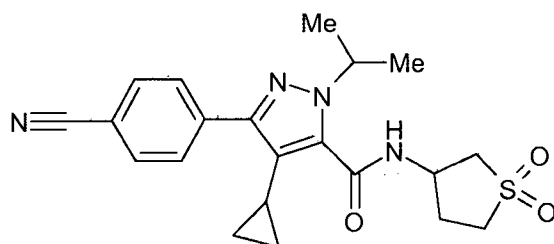
Example 56: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 2-amino-2-methyl-1-propanol, the title compound was purified by high

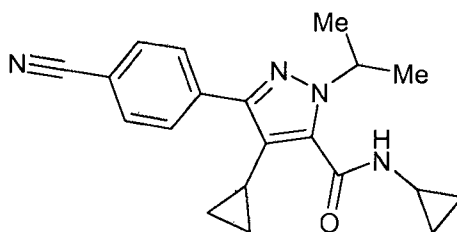
performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.02 mins ESCI MS m/z 367 $[MH]^+$.

Example 57: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using tetrahydro-3-thiophenamine 1,1-dioxide, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =2.90 mins ESCI MS m/z 413 $[MH]^+$.

Example 58: 3-(4-Cyanophenyl)-N,4-dicyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

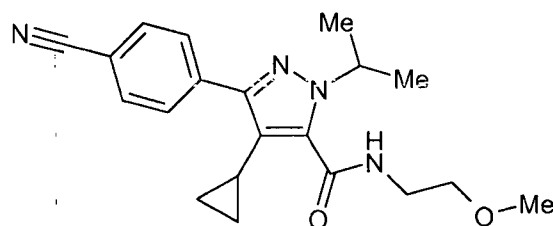


Diisopropylethylamine (13.80 mL, 39.5 mmol) and cyclopropylamine (2.77 mL, 39.5 mmol) were added to a solution of the compound described in **Preparation 5** (2.92 g, 9.89 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (115 mL). This mixture was heated to 70 °C and 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (50% weight solution in dichloroethane) (17.30 mL, 59.3 mmol) was added. The mixture was heated at 70 °C for 16 hours, and then diluted with ethyl acetate (200 mL). It was washed with saturated sodium carbonate (100 mL), 10% w/v aqueous solution of citric acid (100 mL) and sodium carbonate (100 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil. The crude residue was purified by column chromatography, eluting with 50% ethyl acetate in heptane, to give a solid. This solid was recrystallized with 2-

propanol to give the title compound as a white solid (2.46 g, 74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.40 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.95 (m, 4H), 1.50 (d, 6H), 1.75 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H). ESI MS m/z 335 $[\text{MH}]^+$.

5

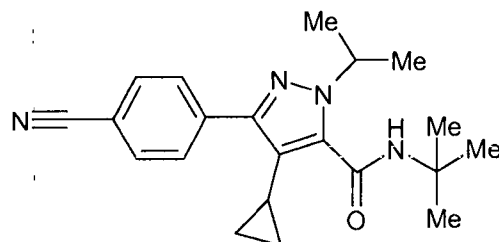
Example 59: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using 2-methoxyethylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.05 mins ESI MS m/z 353 $[\text{MH}]^+$.

10

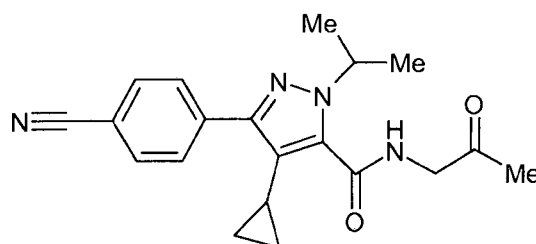
Example 60: N-*tert*-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



15

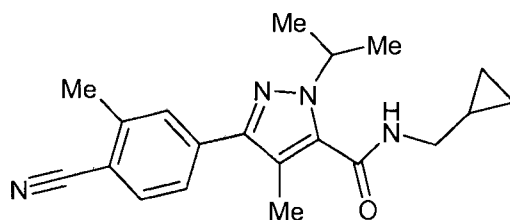
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using *tert*-butylamine, the title compound was purified by high performance liquid chromatography. LCMS R_t =3.40 mins ESI MS m/z 351 $[\text{MH}]^+$.

Example 61: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Triethylamine (0.16 mL, 1.22 mmol) was added to a solution of either the
5 compound described in **Example 2**, or **Example 3**, or a mixture thereof (215
mg, 0.61 mmol), in dimethyl sulfoxide (10 mL) followed by a solution of
sulphur trioxide pyridine complex (0.19 g, 1.22 mmol) in dimethyl sulfoxide
(5 mL). This mixture was stirred at room temperature for 16 hours and then
partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL, 20 mL). The
10 combined organic extracts were washed with brine (30 mL) dried over
magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give
an oil. This crude residue was purified by column chromatography eluting
with 50% ethyl acetate in heptane to give a solid (0.085 g, 40%). ¹H NMR
(400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.15 (d, 6H), 1.55 (m, 1H),
15 1.90 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.55 (d,
1H). ESI MS m/z 351 [MH]⁺.

Example 62: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

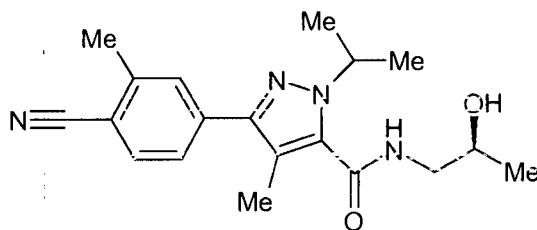


20

Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
compound described in **Preparation 11** and cyclopropylmethylamine, the title
compound was prepared as a solid (0.21 g, 64%). LCMS R_t=2.49 mins ESI
MS m/z 335 [MH]⁺.

25

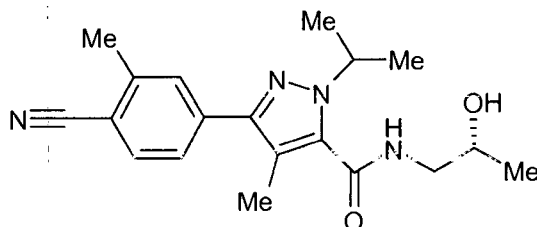
Example 63: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
5 compound described in **Preparation 11** and (S)-(+)-1-amino-2-propanol, the
title compound was prepared as a solid (0.055 g, 54%). ¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃): δ 1.30 (d, 3H), 1.50 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.30 (m, 1H),
3.70 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (d,
1H), 7.65 (d, 1H). LCMS R_t=1.79 mins ESI MS m/z 341 [MH]⁺.

10

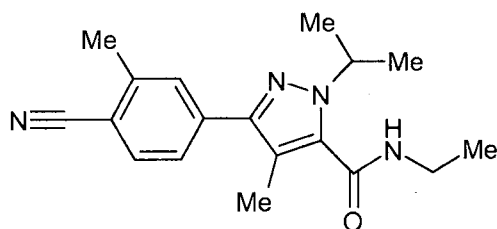
Example 64: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
15 compound described in **Preparation 11** and (R)-(+)-1-amino-2-propanol, the
title compound was prepared as a solid (0.05 g, 49%). ¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃): δ 1.30 (d, 3H), 1.50 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.30 (m, 1H),
3.70 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (d,
1H), 7.65 (d, 1H). LCMS R_t=1.79 mins ESI MS m/z 341 [MH]⁺.

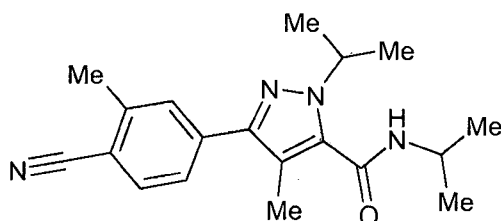
20

Example 65: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



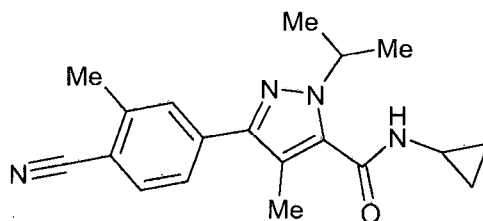
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 11** and ethylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.06 g, 49%). LCMS R_t =2.18 mins ESCI MS m/z 311 $[MH]^+$.

Example 66: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N,1-diisopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



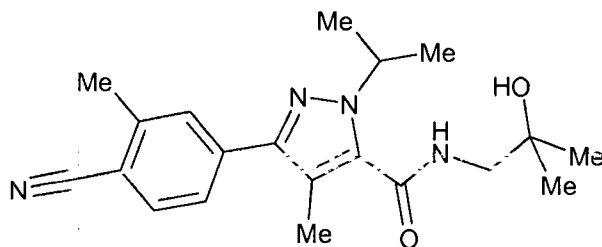
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 11** and isopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.065 g, 40%). LCMS R_t =2.40 mins ESCI MS m/z 325 $[MH]^+$.

Example 67: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



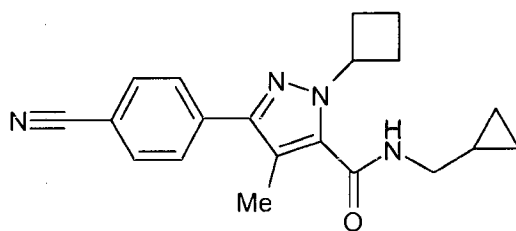
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 11** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.12 g, 49%). LCMS R_t =2.18 mins ESCI MS m/z 323 $[MH]^+$.

Example 68: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



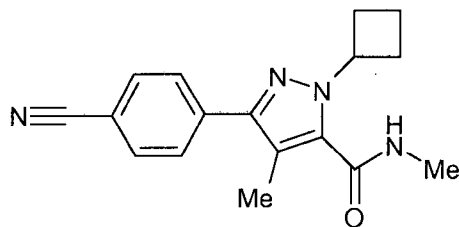
- 5 Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 11** and 1-amino-2-methyl-propan-2-ol hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.063 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (s, 6H), 1.50 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H). LCMS R_t=1.93 mins ESI MS m/z 355 [MH]⁺.
- 10

Example 69: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



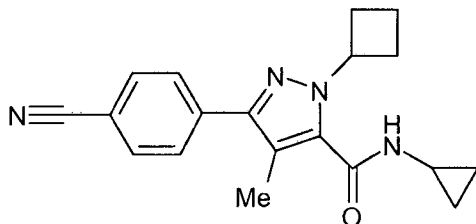
- 15 Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 16** and cyclopropylmethylamine, the title compound was prepared as a solid (0.034 g, 11%). LCMS R_t=2.45 mins ESI MS m/z 335 [MH]⁺.

Example 70: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



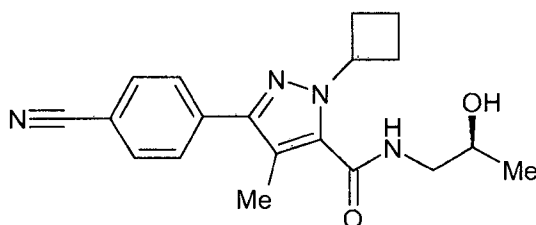
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 16** and methylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.033 g, 46%). LCMS R_t =1.93 mins ESCI MS m/z 295 $[MH]^+$.

Example 71: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-cyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 16** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.034 g, 44%). LCMS R_t =2.14 mins ESCI MS m/z 321 $[MH]^+$.

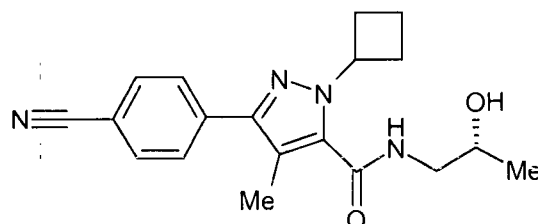
Example 72: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 16** and (S)-(+)-1-amino-2-propanol, the

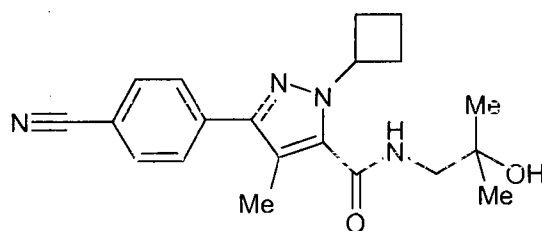
title compound was prepared as a solid (0.055 g, 56%). LCMS R_t =1.79 mins
ESCI MS m/z 339 $[MH]^+$.

Example 73: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-1-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



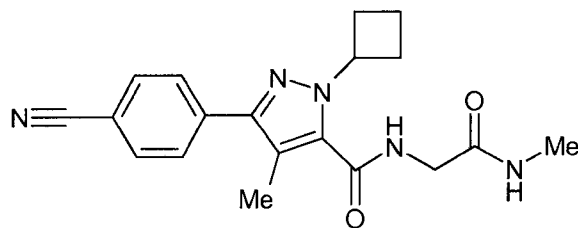
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 16** and (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, the title compound was prepared as a solid (0.057 g, 58%). LCMS R_t =1.78 mins
ESCI MS m/z 339 $[MH]^+$.

Example 74: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



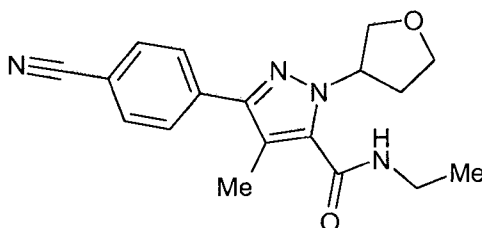
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 16** and 1-amino-2-methyl-propan-2-ol hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.05 g, 49%).
LCMS R_t =1.91 mins ESCI MS m/z 353 $[MH]^+$.

Example 75: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclobutyl-4-methyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
5 compound described in **Preparation 16** and H-Gly-NHMe hydrochloride, the
title compound was prepared as a solid (0.017 g, 17%). LCMS R_t =1.65 mins
ESCI MS m/z 352 $[MH]^+$.

Example 76: 3-(4-Cyanophenyl)-N-ethyl-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-
10 pyrazole-5-carboxamide



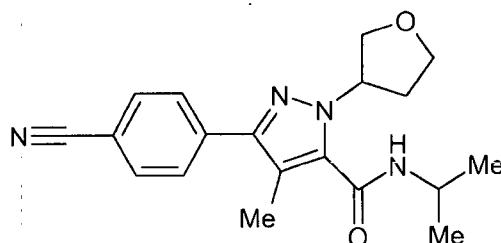
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the
compound described in **Preparation 23** and ethylamine hydrochloride, the
title compound was prepared as a solid (0.084 g, 68%). LCMS R_t =1.72 mins
15 ESCI MS m/z 325 $[MH]^+$.

This racemic mixture was separated by chiral preparative high performance
liquid chromatography using a Chiralpak AS-H (250 x 20 mm id) eluting with
20% ethanol in heptane to give:

Enantiomer 1: LC R_t = 10.45 mins

20 Enantiomer 2: LC R_t = 11.98 mins

Example 77: 3-(4-Cyanophenyl)-1H-isopropyl-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



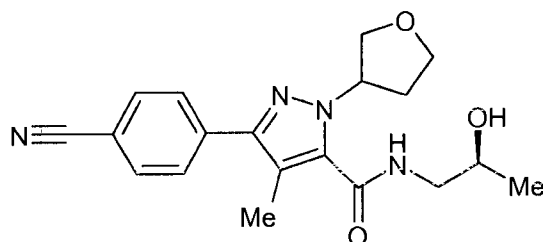
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 23** and isopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.12 g, 70%). LCMS R_t =1.87 mins ES/CI MS m/z 339 $[MH]^+$.

This racemic mixture was separated by chiral preparative high performance liquid chromatography using a Chiralpak AS-H (250 x 20 mm id) eluting with 10% ethanol in heptane to give:

Enantiomer 1: LC R_t = 11.00 mins

Enantiomer 2: LC R_t = 12.36 mins

Example 78: 3-(4-Cyanophenyl)-1H-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



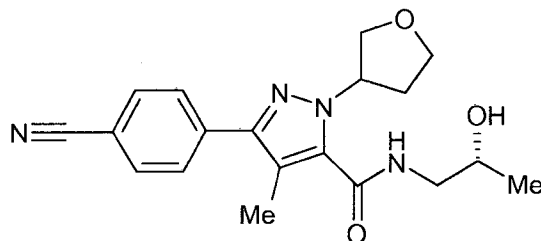
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 23** and (S)-(+)-1-amino-2-propanol, the title compound was prepared as a solid (0.053 g, 36%). LCMS R_t =1.46 mins ES/CI MS m/z 355 $[MH]^+$.

This mixture of diastereoisomers was separated by chiral preparative high performance liquid chromatography using a Chiralpak AD-H (250 x 21.2 mm id) eluting with 50% ethanol in methanol to give:

Diastereomer 1: LC R_t = 4.22 mins

Diastereomer 2: LC R_t = 5.19 mins

Example 79: 3-(4-Cyanophenyl)-N-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



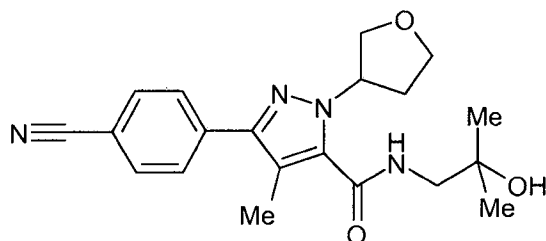
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
5 compound described in **Preparation 23** and (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, the
title compound was prepared as a solid (0.052 g, 36%). LCMS R_t =1.46 mins
ESCI MS m/z 355 $[MH]^+$.

This mixture of diastereoisomers was separated by chiral preparative high
performance liquid chromatography using a Chiralpak AS-H (250 x 20 mm id)
10 eluting with 10% ethanol in heptane to give:

Diastereomer 1: LC R_t = 4.40 mins

Diastereomer 2: LC R_t = 5.44 mins

Example 80: 3-(4-Cyanophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1-(
15 tetrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



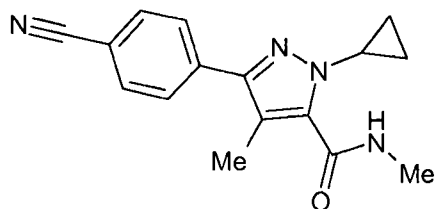
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the
compound described in **Preparation 23** and 1-amino-2-methyl-propan-2-ol
hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.05 g, 33%).
20 LCMS R_t =1.57 mins ESCI MS m/z 369 $[MH]^+$.

This racemic mixture was separated by chiral preparative high performance
liquid chromatography using a Chiralpak AS-H (250 x 20 mm id) eluting with
10% ethanol in heptane to give:

Enantiomer 1: LC R_t = 3.94 mins

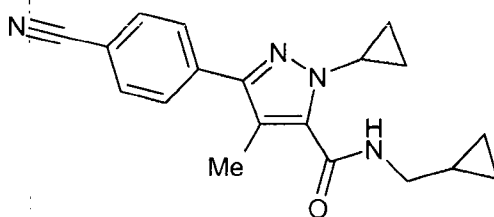
25 Enantiomer 2: LC R_t = 4.57 mins

Example 81: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-11,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



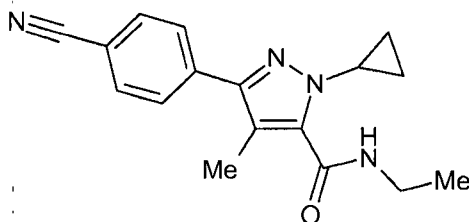
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 29** and methylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.048 g, 35%). LCMS R_t =1.57 mins ESCI MS m/z 281 $[MH]^+$.

Example 82: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-11-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



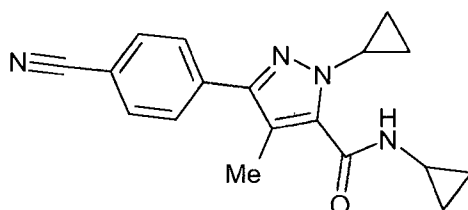
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 29** and cyclopropylmethylamine, the title compound was prepared as a solid (0.096 g, 61%). LCMS R_t =1.98 mins ESCI MS m/z 321 $[MH]^+$.

Example 83: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-11-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



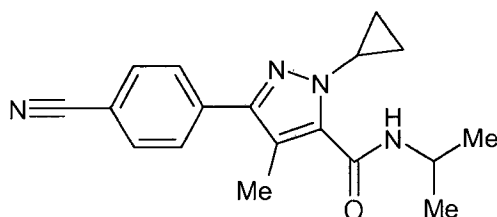
Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 29** and ethylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.074 g, 51%). LCMS R_t =1.72 mins ESCI MS m/z 295 $[MH]^+$.

Example 84: 3-(4-Cyanophenyl)-N,1-dicyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



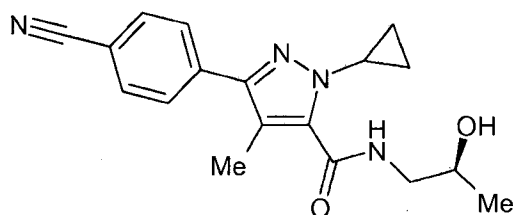
- 5 Using a procedure similar to that described for **Example 1** but using the compound described in **Preparation 29** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.081 g, 54%). LCMS R_t =1.72 mins ESCI MS m/z 307 $[MH]^+$.

10 **Example 85:** 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



- Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 29** and isopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.06 g, 40%). LCMS R_t =1.91 mins ESCI MS m/z 309 $[MH]^+$.
- 15

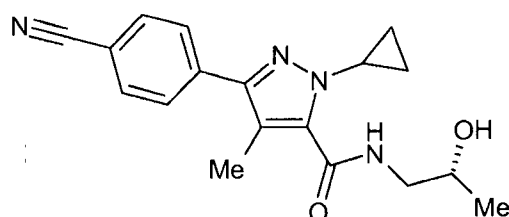
Example 86: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



- 20 Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 29** and (S)-(+)-1-amino-2-propanol, the

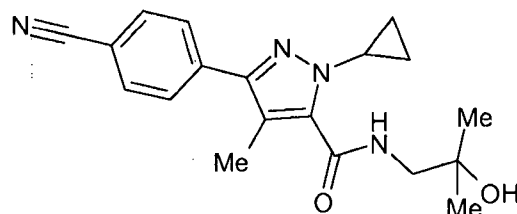
title compound was prepared as a solid (0.05 g, 44%). LCMS R_t =1.46 mins
 ESCI MS m/z 325 $[MH]^+$.

Example 87: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



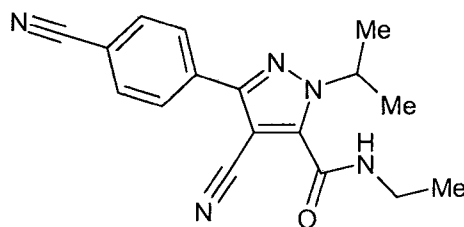
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 29** and (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, the title compound was prepared as a solid (0.05 g, 44%). LCMS R_t =1.46 mins
 ESCI MS m/z 325 $[MH]^+$.

Example 88: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



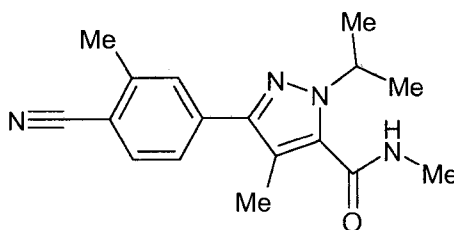
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 29** and 1-amino-2-methyl-propan-2-ol hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.05 g, 42%). LCMS R_t =1.51 mins ESCI MS m/z 339 $[MH]^+$.

Example 89: 4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



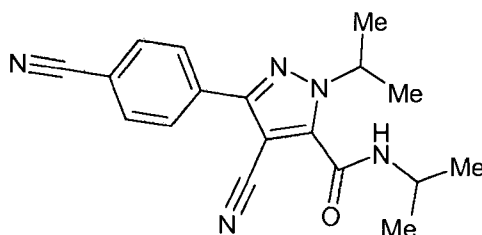
Using a procedure similar to that described for **Example 58**, but using the compound described in **Preparation 36** and ethylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.025 g, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H), 1.55 (d, 6H), 3.55 (q, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H). LCMS R_t=2.13 mins ESCI MS m/z 308 [MH]⁺.

Example 90: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 11** and a solution of methylamine in tetrahydrofuran (2M), the title compound was prepared as a solid (0.20 g, 70%). LCMS R_t=1.94 mins ESCI MS m/z 297 [MH]⁺.

Example 91: 4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

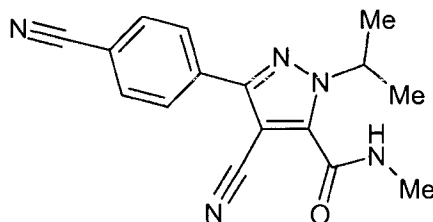


20

Using a procedure similar to that described for **Example 58**, but using the compound described in **Preparation 36** and isopropylamine, the title

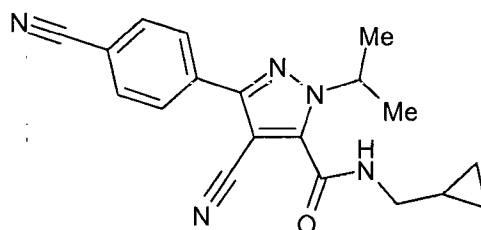
compound was prepared as a solid (0.026 g, 45%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (d, 6H), 1.55 (d, 6H), 4.30 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H). LCMS R_t =2.31 mins ES/CI MS m/z 322 $[\text{MH}]^+$.

5 **Example 92:** 4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-1H-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 58**, but using the compound described in **Preparation 36** and a solution of methylamine in tetrahydrofuran (2M), the title compound was prepared as a solid (0.024 g, 46%). LCMS R_t =1.94 mins ES/CI MS m/z 294 $[\text{MH}]^+$.

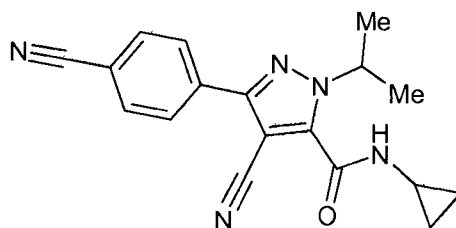
Example 93: 4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



15 Using a procedure similar to that described for **Example 58**, but using the compound described in **Preparation 36** and cyclopropylmethylamine, the title compound was prepared as a solid (0.024 g, 40%). LCMS R_t =2.43 mins ES/CI MS m/z 334 $[\text{MH}]^+$.

20

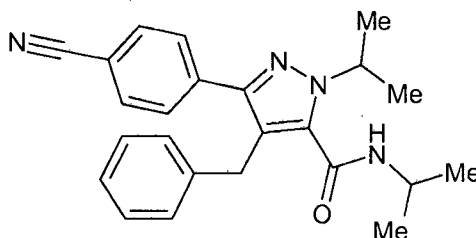
Example 94: 4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 58**, but using the compound described in **Preparation 36** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.26 g, 46%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.75 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.55 (d, 6H), 2.95 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H). LCMS R_t =2.17 mins ESI MS m/z 320 $[\text{MH}]^+$.

10

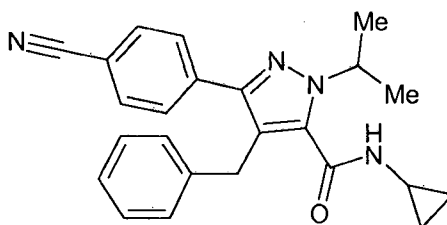
Example 95: 4-Benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 41** and isopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.049 g, 35%). LCMS R_t =1.66 mins ESI MS m/z 387 $[\text{MH}]^+$.

15

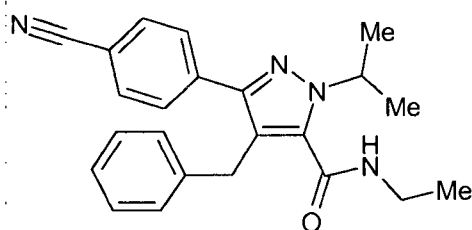
Example 96: 4-Benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



20

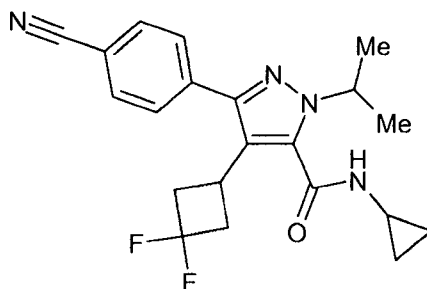
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 41** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.026 g, 19%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.00 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.45 (d, 6H), 2.45 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (d, 2H). ESI MS m/z 335 $[\text{MH}]^+$.

Example 97: 4-Benzyl-3-(4-cyanophenyl)-11-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



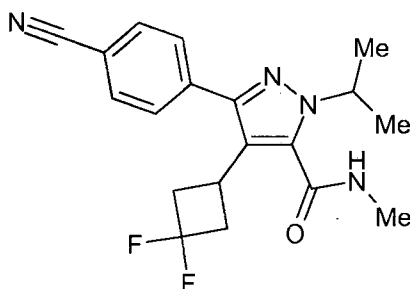
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 41** and ethylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.055 g, 41%). LCMS R_t =1.57 mins ESI MS m/z 373 $[\text{MH}]^+$.

Example 98: 3-(4-Cyanophenyl)-11-cyclopropyl-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



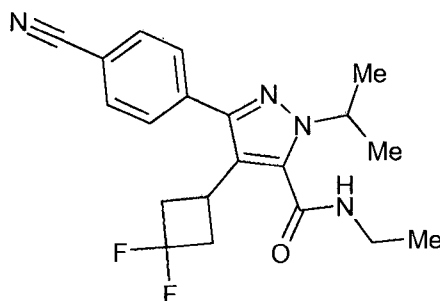
Using a procedure similar to that described for **Example 5**, but using the compound described in **Preparation 50** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.031 g, 62%). LCMS R_t =1.56 mins ESI MS m/z 385 $[\text{MH}]^+$.

Example 99: 3-(4-Cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



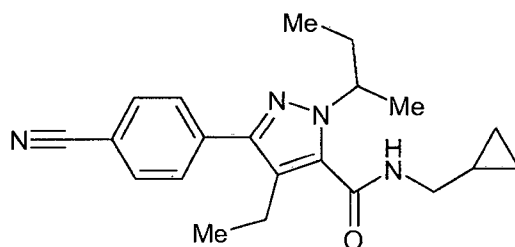
Prepared using a procedure similar to that described for **Example 5**, but using
5 the compound described in **Preparation 50** and methylamine hydrochloride,
the title compound was purified by high performance liquid chromatography.
LCMS R_t =3.50 mins ESI MS m/z 359 $[MH]^+$.

Example 100: 3-(4-Cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Prepared using a procedure similar to that described for **Example 5**, but using
the compound described in **Preparation 50** and ethylamine hydrochloride, the
title compound was purified by high performance liquid chromatography.
15 LCMS R_t =3.51 mins ESI MS m/z 373 $[MH]^+$.

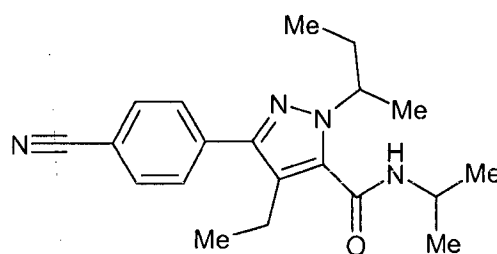
Example 101: (+/-)-1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 59** and cyclopropylmethylamine, the title compound was prepared as a solid (0.026 g, 39%). LCMS R_t =2.59 mins ESCI MS m/z 351 $[MH]^+$.

5

Example 102: (+/-)-1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-11-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

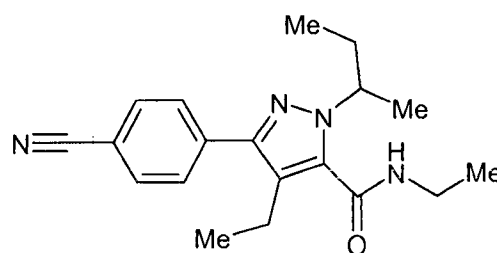


Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 59** and isopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.027 g, 42%). LCMS R_t =2.49 mins ESCI MS m/z 339 $[MH]^+$.

10

Example 103: (+/-)-1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-11,4-diethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

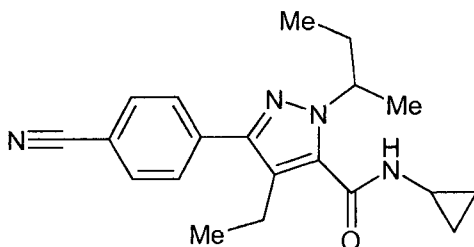
15



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 59** and ethylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.02 g, 33%). LCMS R_t =2.29 mins ESCI MS m/z 325 $[MH]^+$.

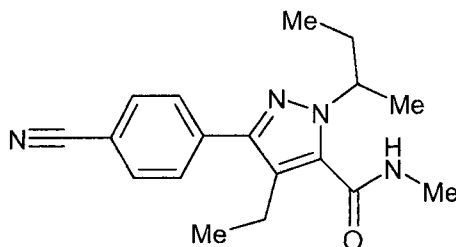
20

Example 104: (+/-)-1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



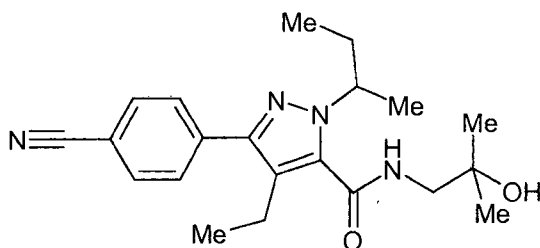
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 59** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.024 g, 38%). LCMS R_t =2.29 mins ESCI MS m/z 337 $[MH]^+$.

Example 105: (+/-)-1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 59** and a solution of methylamine in tetrahydrofuran (2M), the title compound was prepared as a solid (0.017 g, 29%). LCMS R_t =2.07 mins ESCI MS m/z 311 $[MH]^+$.

Example 106: 1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 59** and 1-amino-2-methyl-propan-2-ol

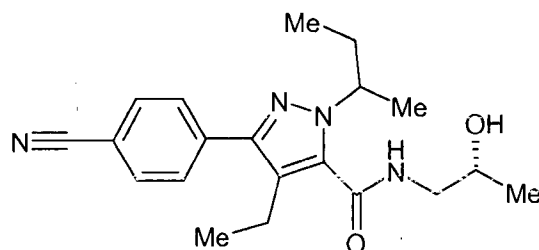
hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.07 g, 55%).
LCMS R_t =2.09 mins ESCI MS m/z 369 $[MH]^+$.

This racemic mixture was separated by chiral preparative high performance
liquid chromatography using a Chiralpak AD-H (250 x 21.2 mm id) eluting with
5 10% 2-propanol in heptane to give:

Enantiomer 1 LCMS R_t =2.24 mins APCI MS m/z 369 $[MH]^+$

Enantiomer 2 LCMS R_t =2.24 mins APCI MS m/z 369 $[MH]^+$

Example 107: 1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2*R*)-2-
10 hydroxypropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



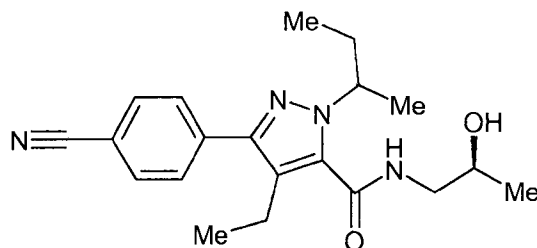
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
compound described in **Preparation 59** and (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, the
title compound was prepared as a solid (0.076 g, 62%). LCMS R_t =1.87 mins
15 ESCI MS m/z 355 $[MH]^+$.

This mixture of diastereoisomers was separated by chiral preparative high
performance liquid chromatography using a Chiralpak AD-H (250 x 21.2 mm
id) eluting with 10% 2-propanol in heptane to give:

Diastereomer 1 LCMS R_t =1.87 mins APCI MS m/z 355 $[MH]^+$

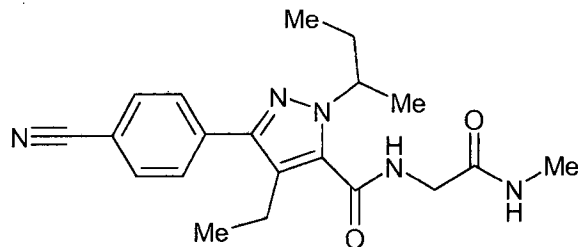
20 Diastereomer 2 LCMS R_t =1.87 mins APCI MS m/z 355 $[MH]^+$

Example 108: 1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
5 compound described in **Preparation 59** and (S)-(+)-1-amino-2-propanol, the
title compound was prepared as a solid (0.075 g, 61%). LCMS R_t =1.87 mins
ESCI MS m/z 355 $[MH]^+$.

Example 109: 1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



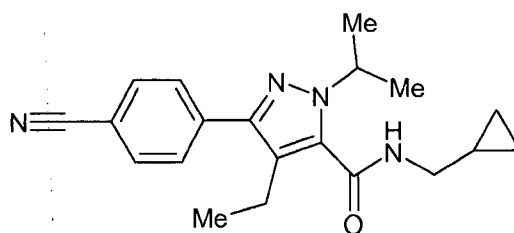
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
compound described in **Preparation 59** and H-Gly-NHMe hydrochloride. The
title compound was prepared as a solid (0.06 g, 47%). LCMS R_t =1.77 mins
15 ESCI MS m/z 368 $[MH]^+$.

This racemic mixture was separated by chiral preparative high performance
liquid chromatography using a Chiralpak AD-H (250 x 20 mm id) eluting with
10% 2-propanol in heptane to give:

Enantiomer 1 LCMS R_t =1.76 mins APCI MS m/z 368 $[MH]^+$

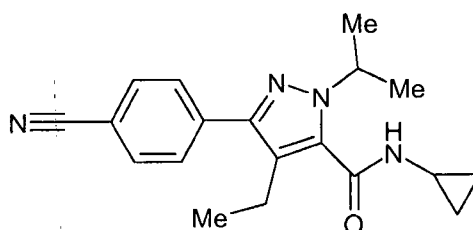
20 Enantiomer 2 LCMS R_t =1.76 mins APCI MS m/z 368 $[MH]^+$

Example 110: 3-(4-Cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



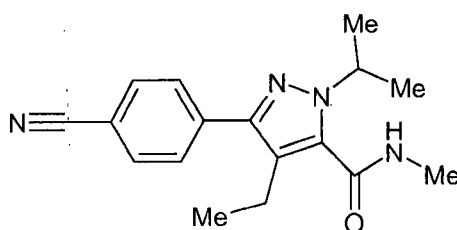
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and cyclopropylmethylamine, the title compound was prepared as a solid (0.038 g, 44%). LCMS R_t =2.40 mins ESCI MS m/z 337 $[MH]^+$.

Example 111: 3-(4-Cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and cyclopropylamine, the title compound was prepared as a solid (0.11 g, 53%). LCMS R_t =2.10 mins ESCI MS m/z 323 $[MH]^+$.

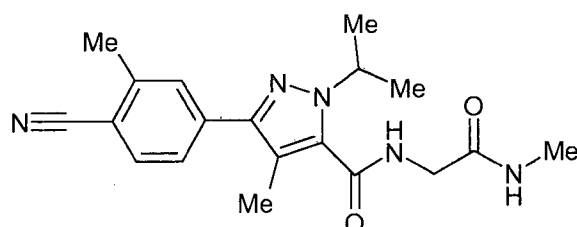
Example 112: 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and a solution of methylamine in

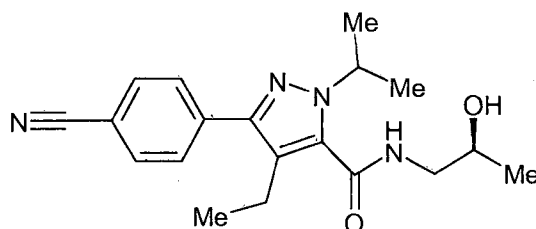
tetrahydrofuran (2M), the title compound was prepared as a solid (0.103 g, 58%). LCMS R_t =1.99 mins ESCI MS m/z 297 $[MH]^+$.

Example 113: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-4-methyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



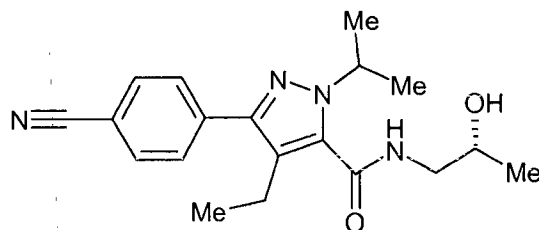
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 11** and H-Gly-NHMe hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.056 g, 50%). LCMS R_t =1.65 mins ESCI MS m/z 354 $[MH]^+$.

Example 114: 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



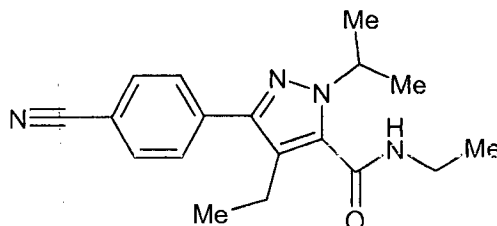
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and (S)-(+)-1-amino-2-propanol, the title compound was prepared as a solid (0.060 g, 53%). LCMS R_t =1.68 mins ESCI MS m/z 341 $[MH]^+$.

Example 115: 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



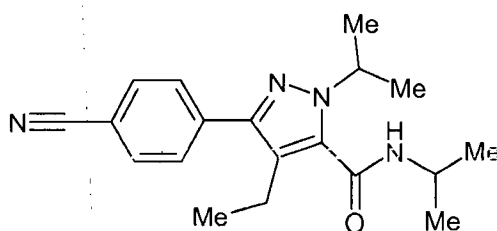
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, the title compound was prepared as a solid (0.067 g, 59%). LCMS R_t =1.68 mins ESCI MS m/z 341 $[MH]^+$.

Example 116: 3-(4-Cyanophenyl)-N,4-diethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and ethylamine hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.086 g, 46%). LCMS R_t =2.06 mins ESCI MS m/z 311 $[MH]^+$.

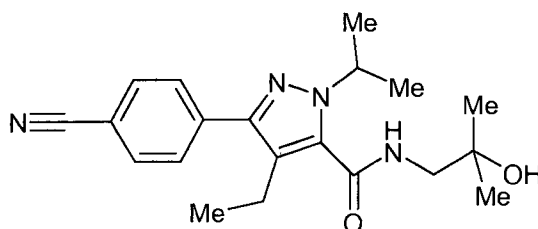
Example 117: 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the compound described in **Preparation 55** and isopropylamine, the title

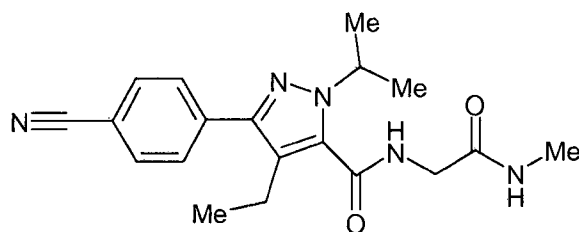
compound was prepared as a solid (0.114 g, 59%). LCMS R_t =2.28 mins
ESCI MS m/z 325 $[MH]^+$.

5 **Example 118:** 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-
isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



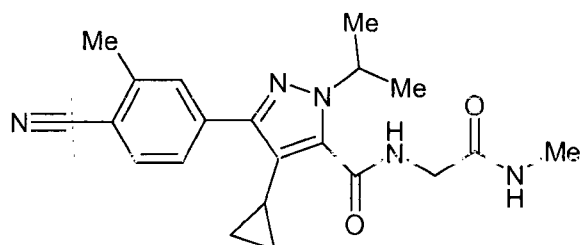
Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
compound described in **Preparation 55** and 1-amino-2-methyl-propan-2-ol
hydrochloride, the title compound was prepared as a solid (0.061 g, 52%).
10 LCMS R_t =1.77 mins ESCI MS m/z 355 $[MH]^+$.

Example 119: 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-
oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



15 Using a procedure similar to that described for **Example 1**, but using the
compound described in **Preparation 55** and H-Gly-NHMe hydrochloride, the
title compound was prepared as a solid (0.05 g, 43%). LCMS R_t =1.57 mins
ESCI MS m/z 354 $[MH]^+$.

Example 120: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide



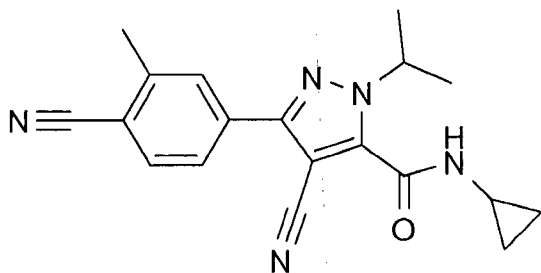
Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
5 (86 mg, 0.19 mmol) was added to a solution of the compound described in
Preparation 64 (50 mg, 0.16 mmol) and H-Gly-NHMe hydrochloride (24 mg,
0.19 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 mL), cooled to 5 °C, followed by
diisopropylethylamine (0.23 mL, 0.65 mmol). This mixture was stirred at room
temperature for 16 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl
10 acetate (25 mL), and washed with a 10% w/v aqueous solution of citric acid
(10 mL), followed by a saturated aqueous solution of sodium hydrogen
carbonate (10 mL) and brine (10 mL). The organic extracts were dried over
magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give
a gum. This crude residue was purified by column chromatography eluting
15 with 30% dichloromethane in ethyl acetate to give the title compound as a
solid (0.042 g, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (m, 2H), 1.05 (m,
2H), 1.50 (d, 6H), 1.35 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.90 (d, 3H), 4.15 (d, 2H), 5.40
(m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (d, 1H).
LCMS R_t=1.87 mins ESI MS m/z 380 [MH]⁺.

20

The following Examples 121-134 were prepared using similar procedures to
those described in Examples 1, 77 and 89 using intermediates prepared in
Preparations 5, 23, 36, 59 and 72-78.

25 **Example 121**

30

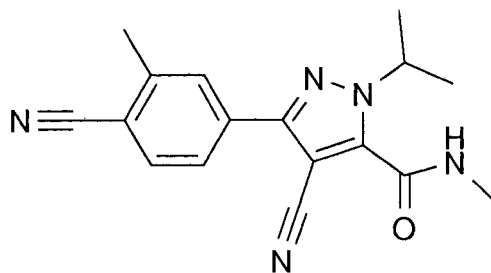


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.70-0.78 (m, 2H), 0.90-1.00 (m, 2H), 1.56 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 1H), 5.49 (septet, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

5

Example 122

10



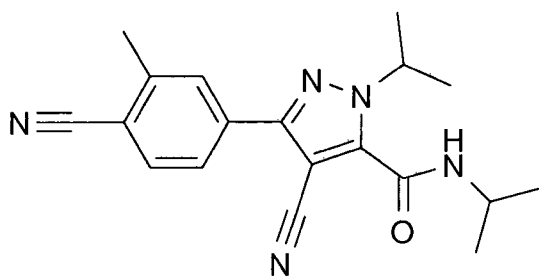
15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.54 (d, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.08 (d, 3H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.94 (s, 1H).

20

Example 123

25



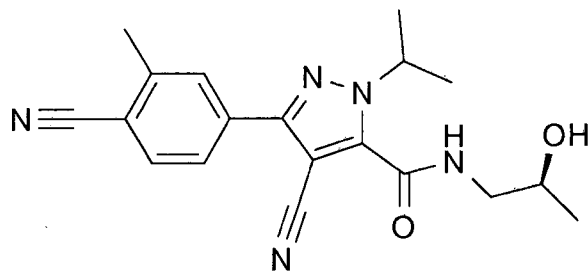
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31(d, 6H), 1.58 (d, 6H), 2.63 (s, 3H), 4.26 (septet, 1H), 5.43 (septet, 1H), 6.28 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.94 (s, 1H).

35

Example 124

40



45

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (d, 3H), 1.59 (dd, 6H), 2.05 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 5.40 (septet, 1H), 6.90 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.94 (s, 1H). LCMS R_t =2.24 mins ES/CI MS m/z 350 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

5

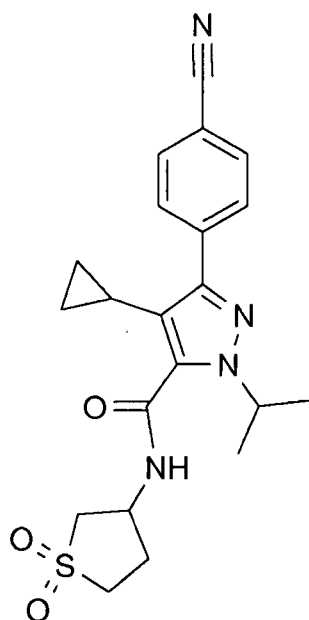
Example 125

10

15

20

25



30

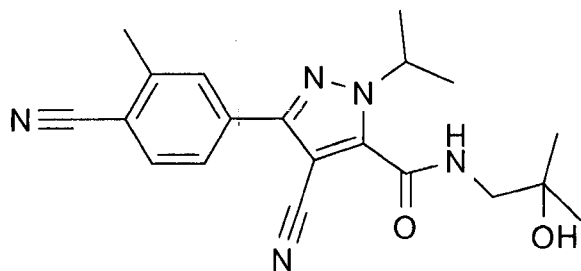
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.46-0.51 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 2H), 1.46 (d, 6H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.00-3.30 (m, 3H), 3.42 (dd, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.91 (d, 2H). LCMS R_t =2.92 mins ES/CI MS m/z 413 $[\text{MH}]^+$.

35

Example 126

40

45



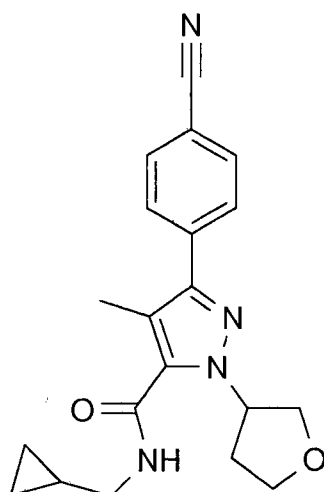
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 6H), 1.55 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 5.49 (septet, 1H), 6.93 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

5 Example 127

10

15

20



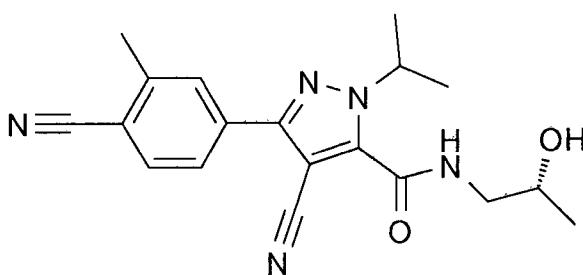
LCMS R_t =2.02 mins ESI MS m/z 351 $[\text{MH}]^+$.

25

Example 128

30

35



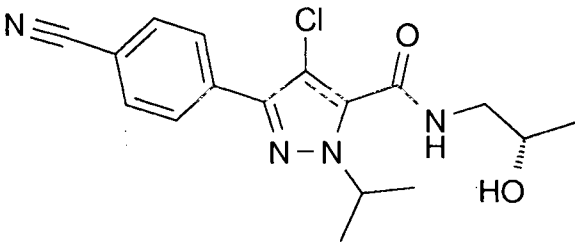
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (d, 3H), 1.57 (d, 6H), 2.03 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 5.40 (septet, 1H), 6.85 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (s, 1H). LCMS R_t =2.51 mins ESI MS m/z 350 $[\text{M-H}]^+$.

Example 129

5

10



15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (d, 3H), 1.57 (d, 6H), 2.05 (d, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 1H), 5.45 (septet, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.02 (d, 2H). LCMS R_t=2.76 mins ESI MS m/z 347, 349 [MH]⁺.

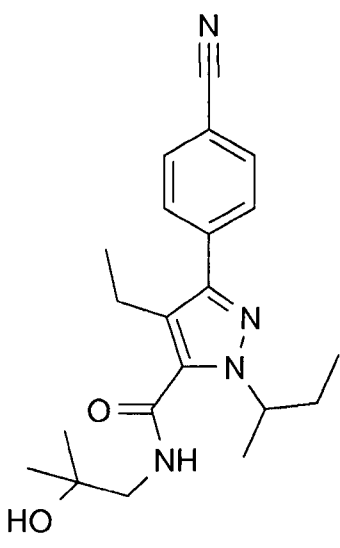
20

Example 130

25

30

35



40

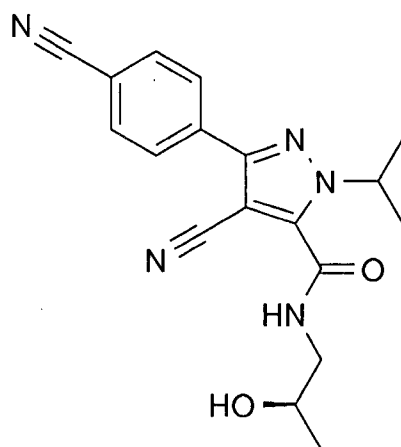
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.50 (d, 3H), 1.60 (br s, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.75 (q, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.63-4.75 (m, 1H), 6.33 (br s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.77 (d, 2H). LCMS R_t=2.14 mins ESI MS m/z 369 [MH]⁺.

Example 133

5

10

15



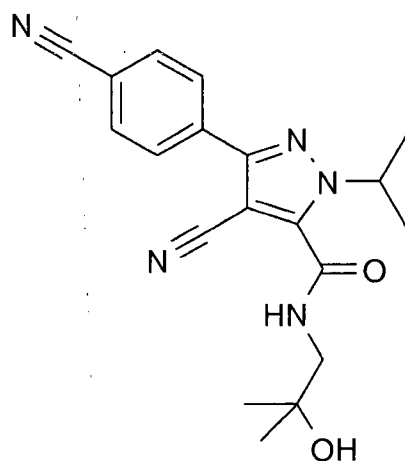
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (d, 3H), 1.58 (d, 6H), 2.01 (d, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 5.40 (septet, 1H), 6.0 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.13 (d, 2H). LCMS R_t =2.18 mins ESI MS m/z 333

Example 134

30

35

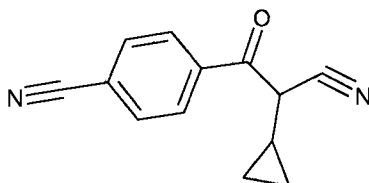
40



45 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (s, 6H), 1.58 (d, 6H), 1.98 (s, 1H), 3.50 (d, 2H), 5.39 (septet, 1H), 6.92 (br s, 1H), 7.77 (d, 2H), 8.10 (d, 2H). LCMS R_t =2.44 mins ESI MS m/z 350 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

The following Preparations illustrate the synthesis of certain starting materials and intermediates used in the above Examples.

Preparation 1: 4-[Cyano(cyclopropyl)acetyl]benzonitrile



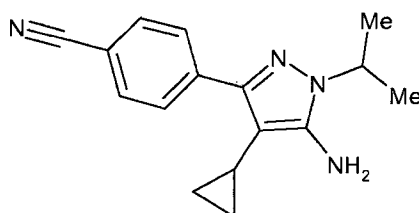
5 A 2.5 molar solution of n-butyl lithium (114 mL, 285 mmol) in hexane was added to a cooled (-78 °C) solution of diisopropylamine (38.3 mL, 273 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL). This cooled reaction mixture was then allowed to stir for 1 hour, after which time cyclopropylacetonitrile (20.8 mL, 261 mmol)

10 was added at such a rate as to keep the temperature below -60 °C. This mixture was then allowed to stir at -78 °C for 1 hour, after which time a solution of 4-cyano-benzoic acid methyl ester (40 g, 248 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added at such a rate as to keep the temperature below -60 °C. This mixture was then slowly warmed to room

15 temperature and stirred for 18 hours after which time it was quenched onto an aqueous 10% solution (weight/volume) citric acid (600 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 2500 mL). The organic extracts were washed with brine (600 mL), dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a brown oil (52.7 g, 100%). This material was used

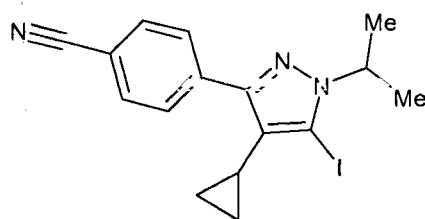
20 for subsequent steps without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.10 (d, 2H). ESI MS m/z 243 [M-H]⁻

Preparation 2: 4-(5-Amino-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



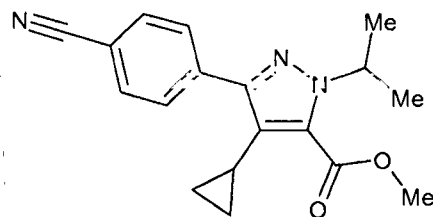
Isopropylhydrazine hydrochloride (31.4 g, 284 mmol) and diisopropylethylamine (90 mL, 517 mmol) were added to a solution of the compound described in **Preparation 1** (54.3 g, 258 mmol) in ethanol (550 mL) followed by acetic acid (88.7 mL, 1550 mmol). This mixture was stirred at 60 °C for 16 hours. It was then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude material was partitioned between ethyl acetate (500 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 x 300 mL). The combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (500 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid. This solid was triturated with *tert*-butyl methyl ether to give the title compound as a solid (53.41 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 1.60 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

Preparation 3: 4-(4-Cyclopropyl-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



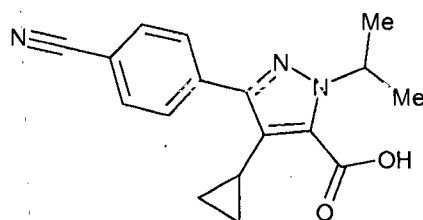
Acetic acid (6.45 mL, 113 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of the compound described in **Preparation 2** (10 g, 37.5 mmol) in acetonitrile (150 mL). This cooled solution was allowed to stir for 15 minutes after which time a solution of potassium iodide (15.6 g, 93.9 mmol) in water (50 mL) was added followed by a solution of *tert*-butyl nitrite (11.2 mL, 93.9 mmol) in acetonitrile (50 mL). This mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes, then warmed to room temperature and allowed to stir for 2.5 hours. It was quenched onto an aqueous solution of sodium metabisulphite (2 M, 300 mL), and basified with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. This aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), and the organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. This

Preparation 4: Methyl 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 3**, the title compound was prepared as a solid (1.16 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.20 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.25 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

Preparation 5: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



Method A

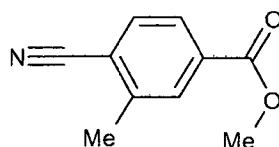
A 2.5 molar solution of n-butyl lithium (7.95 mL, 19.9 mmol) in hexane was added to a cooled (-78 °C) solution of the compound described in **Preparation 3** (5 g, 13.26 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). This mixture was stirred at -78 °C for 1 hour, after which time carbon dioxide was bubbled through the solution for 1.5 hours. The reaction mixture was then quenched onto an aqueous solution of sodium hydroxide (2.5 M, 250 mL), and extracted with diethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic extracts were back extracted with an aqueous solution of sodium hydroxide (2.5 M, 50 mL). The combined basic aqueous layers were then acidified with an aqueous solution of hydrochloric acid (2 M) and extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined ethyl acetate layers were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. This solid was triturated with pentane to give an off-white solid (2.45 g, 63%). ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 0.30 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.90 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

Method B

- 5 Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 4**, the title compound was prepared as a solid (0.408 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.20 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 1.85 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

10 **Preparation 6: Methyl 4-cyano-3-methylbenzoate**

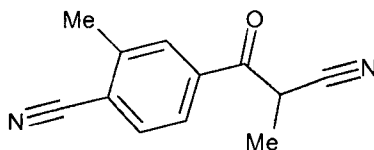


Method A

- 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (8 g, 14.43 mmol) and zinc cyanide (5.08 g, 43.3 mmol), followed by tris-(dibenzylideneacetone) dipalladium (6.61 g, 7.22 mmol), were added to a solution of 4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester (16.53 g, 72 mmol) in dimethylformamide (20 mL). This mixture was stirred at reflux for 16 hours, after which time it was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (1000 mL) was added to the crude mixture and the resultant suspension was filtered.
- 20 The filtrate was washed with water (1000 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 1000 mL). The combined organic extracts were washed brine (1000 mL), dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting material was purified by column chromatography eluting with 5% ethyl acetate in pentane to give the
- 25 title compound as a solid (13.7 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.60 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.00 (d, 1 H).

Method B

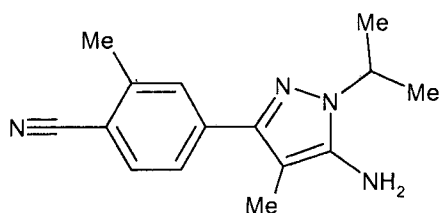
Potassium Ferrocyanide trihydrate (3.70 g, 17.5 mmol) was added to a solution of 4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester (4.00 g, 17.46 mmol) in dimethylacetamide (10 mL), followed by sodium carbonate (1.85 g, 17.5 mmol) and palladium acetate (73 mg, 0.35 mmol). This mixture was heated at 120°C for 15 hours, after which time it was quenched onto water (150 mL) and extracted with tert-butylmethylether (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with water (150 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to give a solid (2.53 g, 83%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.60 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.00 (d, 1 H).

Preparation 7: 4-(2-Cyanopropanoyl)-2-methylbenzonitrile

A solution of propionitrile (97 µL, 1.37 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added to sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (55 mg, 1.37 mmol). This mixture was stirred at 60 °C for 30 minutes, then a solution of the compound described in **Preparation 6** (200 mg, 1.10 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. This mixture was stirred at 60 °C for 16 hours and then concentrated under reduced pressure. The crude residue was quenched onto an aqueous 10% solution (weight/volume) citric acid (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium hydrogen carbonate (3 x 10 mL), dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure. This crude material was purified by column chromatography eluting with 20% ethyl acetate in heptane to give the title compound as a solid (60 mg, 27%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (d, 3H), 2.65 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.95 (d, 1H).

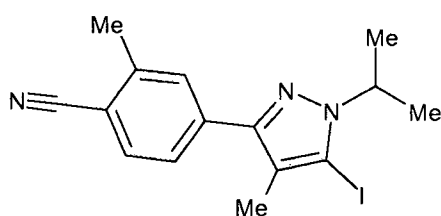
Preparation 8: 4-(5-Amino-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylbenzonitrile

134



Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 7**, the title compound was prepared as a solid (458 mg, 89%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (d, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.65 (d, 1H).

Preparation 9: 4-(5-Iodo-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylbenzonitrile

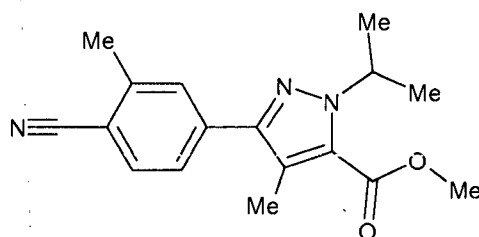


10

Isoamyl nitrite (21.4 mL, 160 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 8** (10.19 g, 40 mmol) in diiodomethane (110 mL). This mixture was stirred at 50 °C for 1 hour. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure to give a red solid. This solid was triturated with methanol to give an orange solid (7.8 g, 53%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, 2H).

15

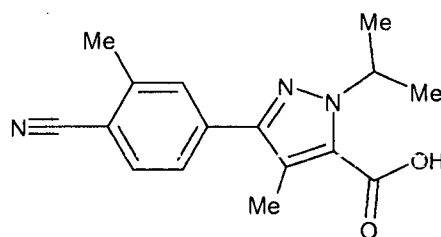
Preparation 10: Methyl 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (II) complex with
 5 dichloromethane (1:1) (1.05 g, 1.23 mmol) and triethylamine (1.43 mL, 10.2
 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 9**
 (3.12 g, 8.54 mmol), in methanol (150 mL), in a pressure reactor. This
 mixture was pressurised to 100 pounds per square inch with carbon
 monoxide, and heated at 100 °C for 8 hours. It was then filtered through
 10 Arbocel®. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give a
 brown solid, which was purified by column chromatography eluting with 10%
 ethyl acetate in heptane to give the title compound as a yellow solid (2.31 g,
 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (s, 3H),
 3.95 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (m, 1 H).

15

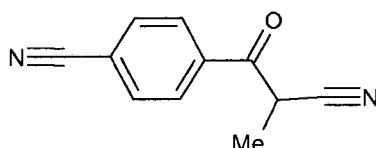
Preparation 11: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



Sodium hydroxide (0.46 g, 11.7 mmol) was added to a solution of the
 20 compound described in **Preparation 10** (2.31 g, 7.77 mmol) in methanol (50
 mL) and water (2.8 mL). This mixture was heated to reflux for 16 hours, then
 cooled and evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with
 water (100 mL) and acidified with an aqueous solution of hydrochloric acid (2
 M). This aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (2 × 200 mL) and
 25 the combined organic extracts were washed with brine (400 mL), dried over
 magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give

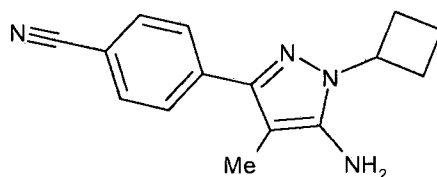
a yellow solid (2.2 g 100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.55 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 5.50 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (m, 1H).

Preparation 12: 4-(2-Cyanopropanoyl)benzonitrile

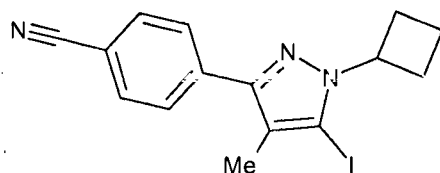


Potassium-*tert*-butoxide (7.76 g, 69.2 mmol) and propionitrile (4.84 mL, 69.2 mmol) was added to a solution of 4-cyano-benzoic acid methyl ester (11.15 g, 69.2 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL). This mixture was stirred at room temperature for 16 hours, and then quenched onto an aqueous 10% solution (weight/volume) citric acid (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure. This crude residue was triturated with *tert*-butyl methyl ether to give the title compound as a solid (7.00 g, 55%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.65 (d, 3H), 4.35 (m, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.10 (d, 2H).

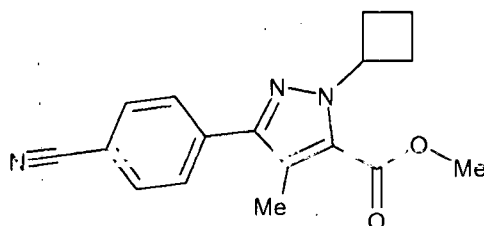
Preparation 13: 4-(5-Amino-1-cyclobutyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



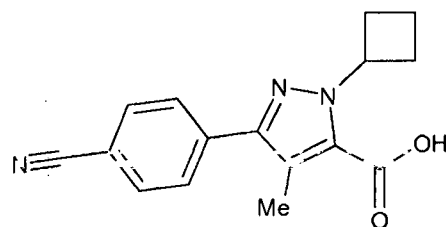
Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 12**, and cyclobutyl-hydrazine hydrochloride, the title compound was prepared as a gum (110 mg, 27%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.85 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Preparation 14: 4-(1-Cyclobutyl-5-iodo-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile

Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 13**, the title compound was prepared as a solid (7.38 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

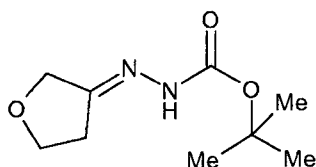
Preparation 15: Methyl 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate

Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 14**, the title compound was prepared as a solid (1.75 g, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.55 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

Preparation 16: 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

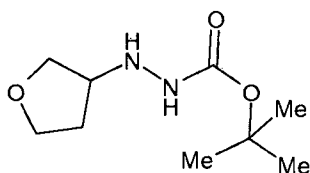
Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 15**, the title compound was prepared as a solid (0.54 g, 32%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (m, 2H), 2.45 (m, 5H), 2.75 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

Preparation 17: *tert*-Butyl (2E)-2-(dihydrofuran-3(2H)-ylidene)hydrazinecarboxylate



- 5 A solution of hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (8.85 g, 67 mmol) in ethanol (30 mL) was added to a solution of dihydro-furan-3-one (5.78 g, 67 mmol) in ethanol (100 mL). This mixture was heated at reflux for 19 hours, then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mixture was partitioned between water (100 mL) and
10 dichloromethane (100 mL). The aqueous layer was basified and extracted with dichloromethane (50 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil (10.56 g, 79%). APCI MS m/z 201 $[MH]^+$

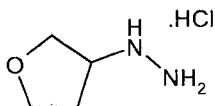
- 15 **Preparation 18:** (+/-)-*tert*-Butyl 2-(tetrahydrofuran-3-yl)hydrazinecarboxylate



- Sodium cyanoborohydride (10 g, 160 mmol) was added to a mixture of the compound described in **Preparation 17** (10.56 g, 53 mmol) and acetic acid (150 mL). This mixture was stirred at room temperature for 16 hours and then
20 neutralised with aqueous sodium hydroxide (1 M), before being extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of sodium hydrogen carbonate (100 mL), dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid (8.14 g, 76%). APCI MS m/z 203 $[MH]^+$

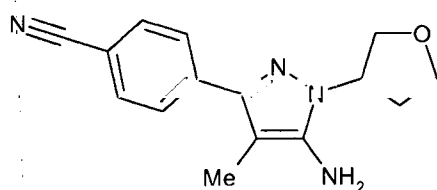
25

Preparation 19: (+/-)-Tetrahydrofuran-3-ylhydrazine hydrochloride



The compound described in **Preparation 18** (8.14 g, 40 mmol) was stirred in a solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 60 mL), at room temperature for 16 hours. A solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 20 mL) was then added and the mixture was stirred at room temperature for a further 64 hours. After which time it was evaporated under reduced pressure to give a solid (5.60 g, 100%). APCI MS m/z 103 $[MH]^+$

Preparation 20: (+/-)-4-[5-Amino-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzonitrile

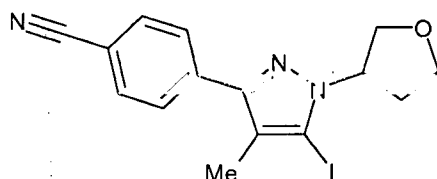


10

Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 12**, and the compound described in **Preparation 19**, the title compound was prepared as a white solid (9.00 g, 70%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.05 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

15

Preparation 21: (+/-)-4-[5-Iodo-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl] benzonitrile



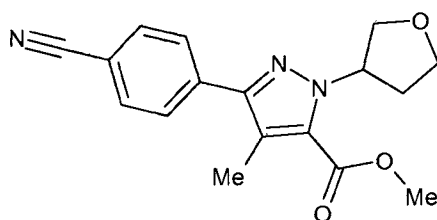
20

Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 20**, the title compound was prepared as a solid (7.78 g, 68%). ESI MS m/z 380 $[MH]^+$

Preparation 22: (+/-)-Methyl 3-(4-cyanophenyl)-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxylate

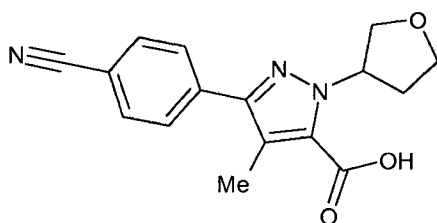
25

140



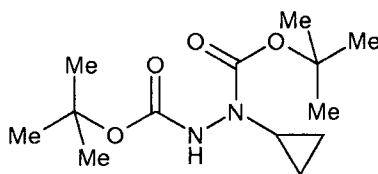
Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 21**, the title compound was prepared as a solid (4.16 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Preparation 23: (+/-)-3-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 22**, the title compound was prepared as a solid (1.29 g, 37%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

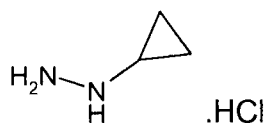
Preparation 24: Di-*tert*-butyl-1-cyclopropylhydrazine-1,2-dicarboxylate



A solution of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (115 g, 500 mmol) in tetrahydrofuran (1000 mL) was added to a cooled (-78 °C) solution of cyclopropylmagnesium bromide (2 M, 1000 mL, 500 mmol) in tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 10 minutes, After which time it was quenched onto acetic acid (30 mL) and allowed to warm to room temperature. This mixture was partitioned between water (2000 mL) and ethyl

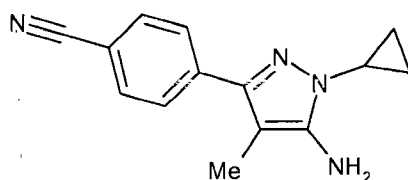
acetate (1500 mL). The organic extract was dried over sodium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid, which was purified by column chromatography eluting with 3.33% ethyl acetate in pentane to give the title compound as a white solid (45 g, 33%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.65 (m, 4H), 1.30 – 1.50 (m, 18H), 2.70 (m, 1H).

Preparation 25: Cyclopropylhydrazine hydrochloride



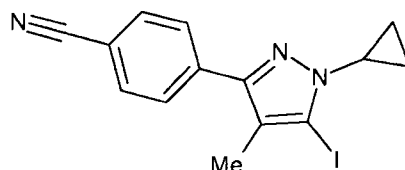
Using a procedure similar to that described for **Preparation 19**, but using the compound described in **Preparation 24**, the title compound was prepared as a white solid (35 g, 73%). ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ 0.50 (m, 4H), 2.55 (m, 1H).

Preparation 26: 4-(5-Amino-1-cyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzonitrile



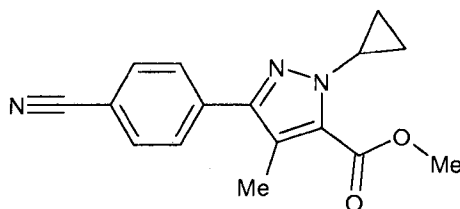
Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compounds obtained from **Preparation 12**, and **Preparation 25**, the title compound was prepared as a solid (1.24 g, 71%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Preparation 27: 4-(1-Cyclopropyl-5-iodo-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzonitrile



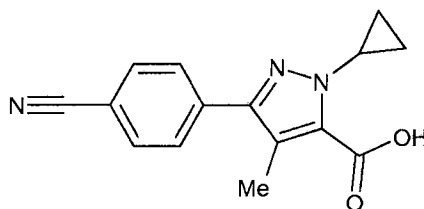
Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 26**, the title compound was prepared as a solid (4.9 g, 54%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Preparation 28: Methyl 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 27**, the title compound was prepared as a solid (1.39 g, 85%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 7.70 (m, 4H).

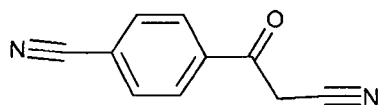
Preparation 29: 3-(4-Cyanophenyl)-1-cyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 28**, the title compound was prepared as a solid (76 mg, 80%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.75 (m, 4H).

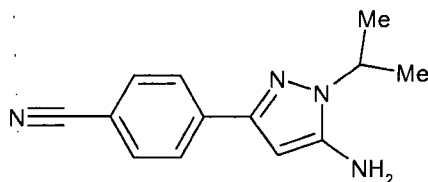
Preparation 30: 4-(Cyanoacetyl)benzonitrile

143



A solution of acetonitrile (9.22 mL, 176 mmol) in tetrahydrofuran (320 mL) was added to sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (11.80 g, 294 mmol). This mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, and then 4-
 5 Cyano-benzoic acid methyl ester (23.70 g, 147 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 2 hours, And then quenched onto an aqueous solution of hydrochloric acid (2M, 500 mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (500 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under
 10 reduced pressure. This residue was triturated with 20% ethyl acetate in heptane to give the title compound as a solid (23.17 g, 93%). ESI MS m/z 169 [M-H]⁻

Preparation 31: 4-(5-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile

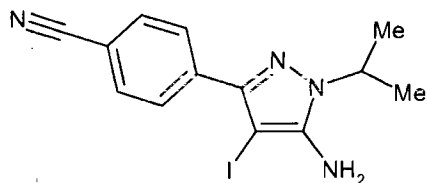


15

Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 30**, the title compound was prepared as a solid (4.40 g, 78%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, 6H), 4.40 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

20

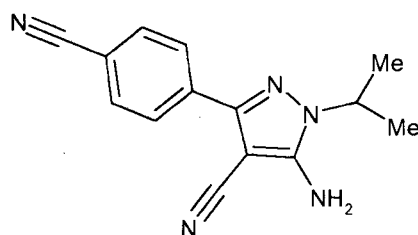
Preparation 32: 4-(5-Amino-4-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



N-Iodosuccinimide (1.73 g, 7.69 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 31** (1.45 g, 6.41 mmol) in acetonitrile
 25 (25.6 mL). This mixture was refluxed for 4 hours and then allowed to stand at room temperature for 16 hours. It was then concentrated under reduced

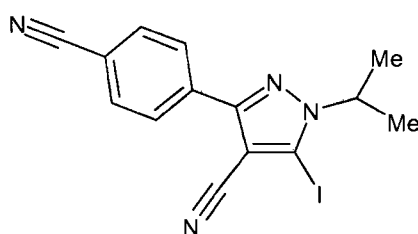
pressure and the crude residue was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid. This crude mixture was purified by column chromatography eluting
5 with 30% ethyl acetate in pentane to give the title compound as a solid (1.91 g, 85%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.40 (d, 6H), 4.55 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

10 **Preparation 33:** 5-Amino-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile



Using a procedure similar to **Preparation 6**, but using the compound described in **Preparation 32**, the title compound was prepared as a solid (920 mg, 86%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, 6H), 4.25 (m, 1H),
15 4.35 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

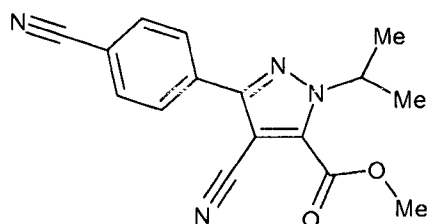
Preparation 34: 3-(4-Cyanophenyl)-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile



20 Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 33**, the title compound was prepared as a solid (6.1 g, 85%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 4.75 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H).

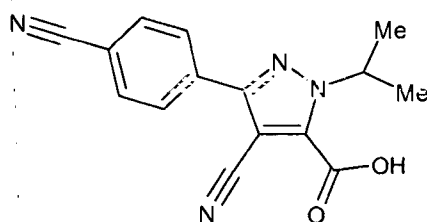
25 **Preparation 35:** Methyl 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate

145



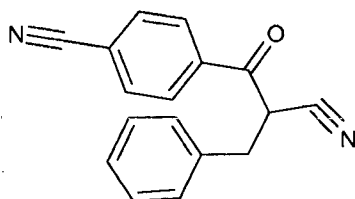
Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 34**, the title compound was prepared as a solid (1.55 g, 29%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 4.05 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

Preparation 36: 4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



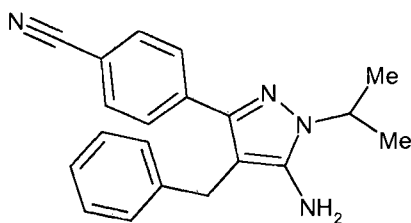
Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 35**, the title compound was prepared as a solid (0.89 g, 62%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, 6H), 5.60 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

Preparation 37: 4-(2-Cyano-3-phenylpropanoyl)benzonitrile



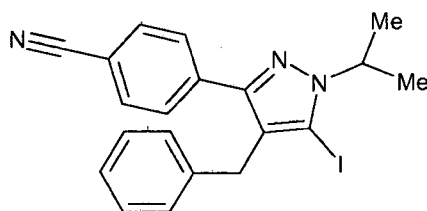
Using a procedure similar to that described for **Preparation 1**, but using 3-phenylpropionitrile, the title compound was prepared as an oil (2.43 g, 30%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.25 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 4.45 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (d, 1H).

Preparation 38: 4-(5-Amino-4-benzyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



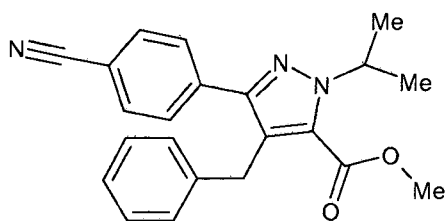
Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 37**, the title compound was prepared as a solid (1.55 g, 53%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.10 - 7.40 (m, 5H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

Preparation 39: 4-(4-Benzyl-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



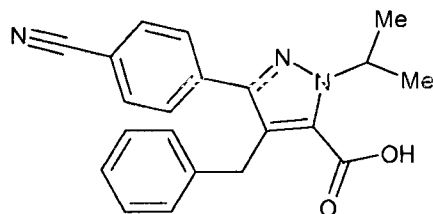
Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 38**, the title compound was prepared as a solid (1.18 g, 62%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 4.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

Preparation 40: Methyl 4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



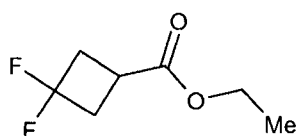
Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 39**, the title compound was prepared as a solid (0.7 g, 70%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.45 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.60 (m, 4H).

Preparation 41: 4-Benzyl-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 40**, the title compound was prepared as a solid (0.63 g, 94%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.55 (d, 6H), 4.25 (s, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.65 (m, 4H).

Preparation 42: (3,3-Difluorocyclobutane)carboxylic acid ethyl ester



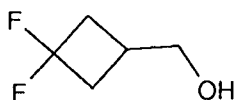
10

(Diethylamino)sulphur trifluoride (4 mL, 29.5 mmol) was added to a cooled (-4°C) solution of 3-oxo-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (2.80 g, 15 mmol) (prepared according to Tetrahedron Letters (1967), (47), 4729-31) in dichloromethane (100 mL). This mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for 88 hours. After which time it was quenched onto a mixture of sodium carbonate and ice, and allowed to stir for 10 minutes. This mixture was then extracted with dichloromethane (3 x 75 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil. This crude residue was purified by column chromatography eluting with dichloromethane to give the title compound as a yellow oil (2.30 g, 95%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, 3H), 2.60–3.00 (m, 4H), 4.15 (q, 2H).

15

20

Preparation 43: (3,3-Difluoro-cyclobutyl)methanol

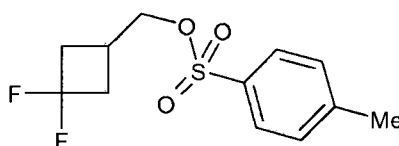


25

A solution of the compound described in **Preparation 42** (2.30 g, 14 mmol), in diethyl ether (14 mL), was added to a suspension of lithium aluminium hydride

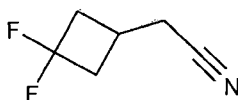
(1.17 g, 30.8 mmol), in diethyl ether (70 mL), cooled to -45 °C. This mixture was stirred at -45 °C for 1 hour, then warmed to -10 °C for 1 hour. It was then slowly warmed to room temperature and stirred for 15 hours, After which time it was cooled to 4 °C and quenched with sequential addition of water (1.2 mL),
5 10% aqueous solution of sodium hydroxide (1.2 mL) and finally water (3.6 mL). Diethyl ether (50 mL) was then added and the solution was allowed to stir for 90 minutes. The organic layer was separated and the aqueous phase was back extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered, and concentrated under
10 reduced pressure to give a 45% solution of the title compound in diethyl ether (1.56 g, 92%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.65 (m, 2H).

Preparation 44: Toluene-4-sulfonic acid (3,3-difluorocyclobutyl)methyl ester



15 *p*-Toluenesulphonyl chloride (19.4 g, 102 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 43** (4.29 g, 35.2 mmol) in pyridine (50 mL), and stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was then partitioned between brine (50 mL) and diethyl ether (2 x 50 mL). The
20 combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to give gum. This crude residue was purified by column chromatography eluting with 5% ethyl acetate in pentane to give the title compound as a white solid (4.31 g, 44%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.25 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.65 (m,
25 2H), 4.05 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

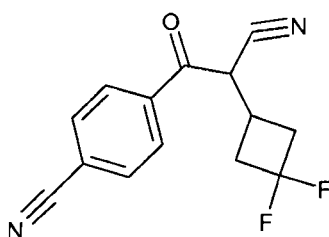
Preparation 45: (3,3-Difluorocyclobutyl)acetonitrile



Sodium cyanide (1.91 g, 38.9 mmol) was added to a solution of the compound
30 described in **Preparation 44** (4.30 g, 15.56 mmol) in dimethyl sulphoxide (20

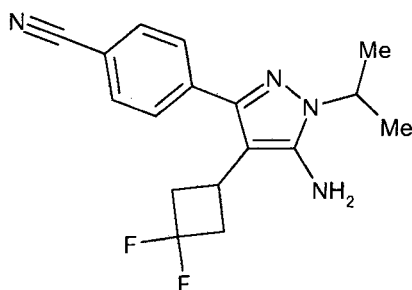
mL). This mixture was stirred at room temperature for 3 hours, and after this time it was heated to 80 °C for 2 hours. It was then cooled to room temperature and partitioned between brine (50 mL) and diethyl ether (2 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to an oil (1.72 g, 84%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.85 (m, 2H).

Preparation 46: 4-[Cyano(3,3-difluorocyclobutyl)acetyl]benzonitrile



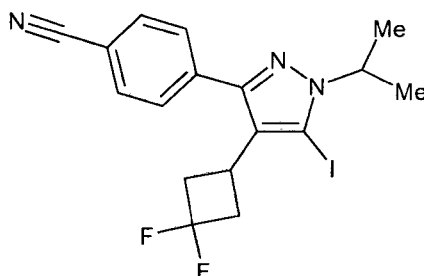
Using a procedure similar to that described for **Preparation 1**, but using the compound described in **Preparation 45**, the title compound was prepared as a solid (1.89 g, 55%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 4.40 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.10 (d, 2H).

Preparation 47: 4-[5-Amino-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl]benzonitrile



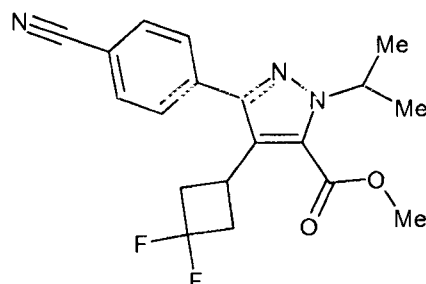
Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the
5 compound described in **Preparation 46**, the title compound was prepared as
a solid (1.53 g, 67%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 2.65 (m,
2H), 2.95 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 7.55 (d, 2 H), 7.65 (d, 2 H).

Preparation 48: 4-[4-(3,3-Difluorocyclobutyl)-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-
10 3-yl]benzonitrile



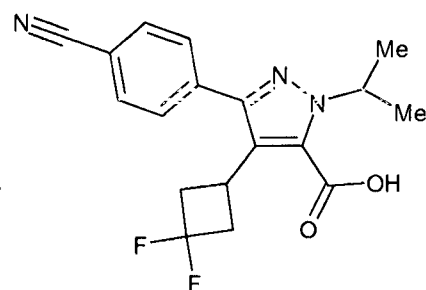
Using a procedure similar to that described for **Preparation 8**, but using the
compound described in **Preparation 47**, the title compound was prepared as
a solid (0.70 g, 39%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 6H), 2.60-3.00
15 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 1H).

Preparation 49: Methyl 3-(4-cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



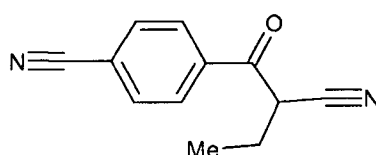
Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 48**, the title compound was prepared as a solid (0.30 g, 50%). LCMS R_t =1.79 mins ESI MS m/z 360 $[M-H]^+$

Preparation 50: 3-(4-Cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 49**, the title compound was prepared as a solid (0.25 g, 88%). 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.50 (d, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.80 (m, 2H).

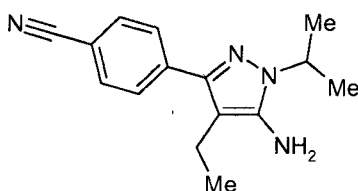
Preparation 51: 4-(2-Cyanobutanoyl)benzonitrile



Using a procedure similar to that described for **Preparation 1**, but using butyronitrile, the title compound was prepared as a gum (200 mg, 65%). ESI MS m/z 197 $[M-H]^+$.

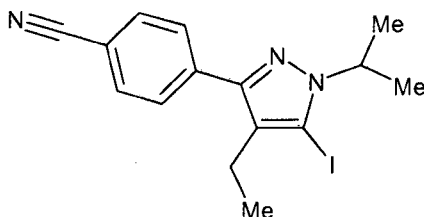
Preparation 52: 4-(5-Amino-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile

152



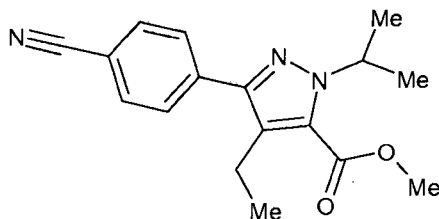
Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 51**, the title compound was prepared as a white solid (691 mg, 64%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, 3H), 1.50 (d, 6H), 2.50 (q, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Preparation 53: 4-(4-Ethyl-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 52**, the title compound was prepared as a solid (9.00 g, 63%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, 3H), 1.50 (d, 6H), 2.60 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

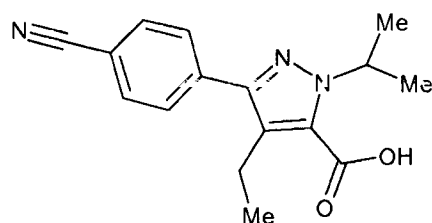
Preparation 54: Methyl 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 53**, the title compound was prepared as a solid (2.45 g, 100%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, 3H), 1.55 (d, 6H), 2.80 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 7.75 (m, 4H).

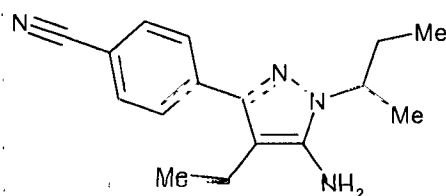
Preparation 55: 3-(4-Cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

153



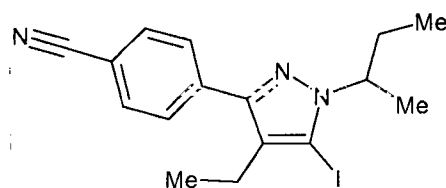
Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 54**, the title compound was prepared as a solid (2.00 g, 89%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 1.55 (d, 6H),
 5 2.90 (q, 2H), 5.50 (m, 1H), 7.75 (m, 4H).

Preparation 56: (+/-)-4-(5-Amino-1-sec-butyl-4-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylbenzonitrile



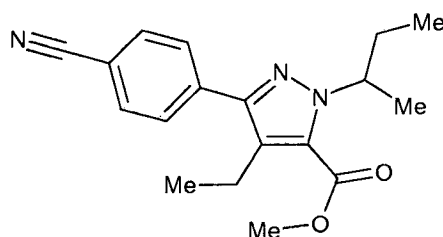
10 Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 51** and (+/-)-sec-butyl-hydrazine hydrochloride, the title compound was prepared as solid (630 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.55 (q, 2H) 3.25 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75
 15 (d, 2H).

Preparation 57: (+/-)-4-(1-sec-butyl-4-ethyl-5-iodo-1H-pyrazol-3-yl) benzonitrile



20 Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 56**, the title compound was prepared as a solid (16.00 g, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.60 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

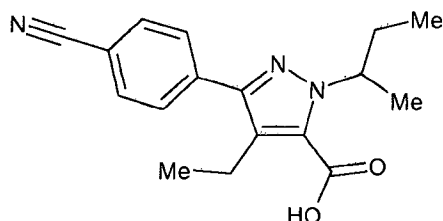
Preparation 58: (+/-)-Methyl 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



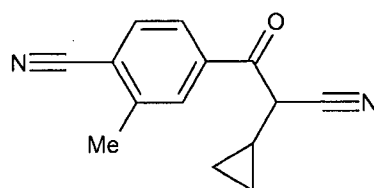
- 5 Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 57**, the title compound was prepared as a solid (1.03 g, 42%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.80 (m, 2H) 3.95 (s, 3H), 5.20 (m, 1H), 7.75 (m, 4H).

10

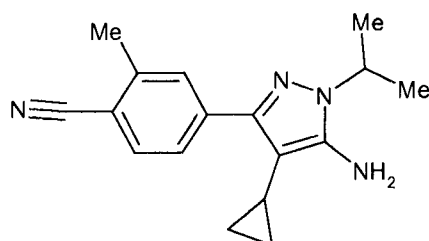
Preparation 59: (+/-)-1-sec-Butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



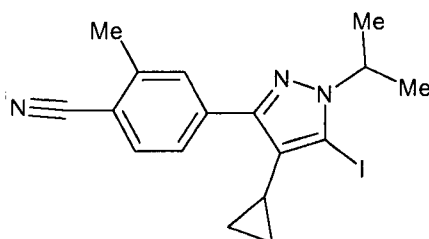
- 15 Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 58**, the title compound was prepared as a solid (0.54 g, 54%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.75 (m, 4H).

Preparation 60: 4-[Cyano(cyclopropyl)acetyl]-2-methylbenzonitrile

Using a procedure similar to that described for **Preparation 1**, but using the compound described in **Preparation 6**, the title compound was prepared as an oil which crystallised over time (3.39 g, 53%). APCI MS m/z 225 $[MH]^+$

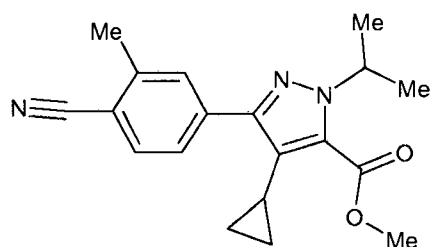
Preparation 61: 4-(5-Amino-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylbenzonitrile

Using a procedure similar to that described for **Preparation 2**, but using the compound described in **Preparation 60**, the title compound was prepared as an oil (5.23 g, 84%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.35 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 1.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.85 (m, 1H).

Preparation 62: 4-(4-Cyclopropyl-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methyl benzonitrile

Using a procedure similar to that described for **Preparation 9**, but using the compound described in **Preparation 61**, the title compound was prepared as a solid (0.8 g, 57%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.35 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (d, 1H).

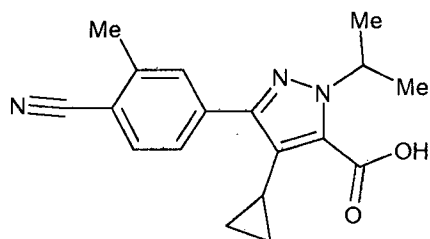
Preparation 63: Methyl 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



- 5 Using a procedure similar to that described for **Preparation 10**, but using the compound described in **Preparation 62**, the title compound was prepared as a solid (0.50 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.20 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (d, 1H).

10

Preparation 64: 3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



- 15 Using a procedure similar to that described for **Preparation 11**, but using the compound described in **Preparation 63**, the title compound was prepared as a solid (0.43 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.30 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (d, 1H).

20

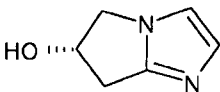
Preparation 65: *cis*-3-Aminocyclobutanol hydrochloride



Using a procedure similar to that described for **Preparation 19**, but using (*cis*) tert-butyl -3-hydroxycyclobutyl carbamate (Allweys), the title compound was

prepared as a solid (0.14 g, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.05 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 4.05 (m, 1H).

Preparation 66: (S)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-ol



Step 1

Imidazole (93.73 g, 1.26 mol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (145.3 g, 0.96 mol) were added to a solution of (S)-4-hydroxy-2-pyrrolidone (92.8 g, 0.92 mol) in dimethylformamide (560 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 16 hours, after which time it was poured over ice and an aqueous solution of hydrochloric acid (0.2 M, 300 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, and then extracted with ethyl acetate (4 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1000 mL), dried over sodium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give (S)-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-2-one as a solid (200 g, 100%).

Step 2

Caesium carbonate (800 g, 2.48 mol) was added to a mixture of the compound isolated in **Step 1** (180 g, 0.84 mol) in dichloromethane (5400 mL). This mixture was stirred at room temperature for 5 minutes, and then triethyloxonium tetrafluoroborate (180 g, 0.95 mol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours, quenched with water (1500 mL), and then stirred at room temperature for 10 minutes. The organic phase was then separated and washed with water (5 x 1000 mL). It was dried over sodium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give (S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole as a liquid (202 g, 97%).

Step 3

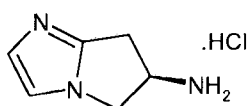
Ethanollic hydrogen chloride (1M, 420 mL) was added dropwise to a solution of aminoacetaldehyde diethyl acetal (55.1 g, 0.14 mol) and the compound

isolated in **Step 2** (101 g, 0.41 mol) in ethanol (1500 mL). This mixture was stirred at room temperature for 16 hours, and then evaporated under reduced pressure. The resulting solid was recrystallised from ether to give [(S)-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl]-(2,2-diethoxy-ethyl)-
5 amine as a solid (201 g, 78%).

Step 4

An aqueous solution of hydrochloric acid (0.625 M, 1000mL) was added to a mixture of the compound isolated in **Step 3** (207 g, 0.625 mol) in 1,4-dioxane
10 (200 mL). The mixture was refluxed for 2 hours, and then cooled to room temperature, before washing with diethyl ether (3 x 300 mL). The aqueous layer was basified with sodium carbonate and extracted with dichloromethane (20 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (500 mL) evaporated under reduced pressure to give the title compound as a solid
15 (55.5 gm 71%). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ 2.45 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.95 (m, 1H).

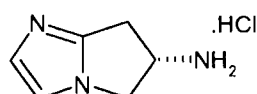
Preparation 67: (R)-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl)amine 20 hydrochloride



Diisopropyl azodicarboxylate (93.1 g, 461 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 66** (Step 4) (48 g), 384 mmol) and triphenylphosphine (121 g, 461 mmol) in tetrahydrofuran (1800 mL), cooled to
25 10°C, followed by diphenylphosphoryl azide (98.8 g, 461 mmol). This mixture was stirred at room temperature for 16 hours, and then evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography eluting with 33% ethyl acetate in pentane. The clean fractions were concentrated under reduced pressure to a reduced volume (150 mL), which
30 was diluted with ethanol (1000 mL). 10% palladium on carbon was then added. The mixture was hydrogenated at 1 atmosphere. It was then filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to a reduced

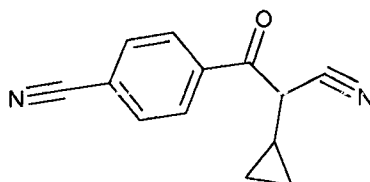
volume (500 mL). Ethanolic hydrogen chloride (10M, 50 mL) was added dropwise, and the solid which formed was filtered, and washed with ethanol to give the title compound as a solid (30 g, 44%). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ 2.95 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (m, 1H).

Preparation 68: (S)-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl)amine hydrochloride



Using a procedure similar to that described for **Preparation 67**, but using (R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-ol. The title compound was prepared as a solid (32.65 g, 44%). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ 2.95 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (m, 1H).

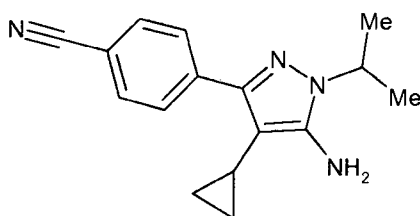
Preparation 69: 4-[Cyano(cyclopropyl)acetyl]benzonitrile



A 2.5 molar solution of n-butyl lithium (114 mL, 285 mmol) in hexane was added to a cooled (-78 °C) solution of diisopropylamine (38.3 mL, 273 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL). This cooled reaction mixture was then allowed to stir for 1 hour, after which time cyclopropylacetonitrile (20.3 mL, 261 mmol) was added at such a rate as to keep the temperature below -60 °C. This mixture was then allowed to stir at -78 °C for 1 hour, after which time a solution of 4-cyano-benzoic acid methyl ester (40 g, 248 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added at such a rate as to keep the temperature below -60 °C. This mixture was then slowly warmed to room temperature and stirred for 18 hours after which time it was quenched onto an aqueous 10% solution (weight/volume) citric acid (600 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 2500 mL). The organic extracts were washed with brine

(600 mL), dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a brown oil (52.7 g, 100%). This material was used for subsequent steps without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.10 (d, 2H). ESCI MS m/z 243 [M-H]⁺

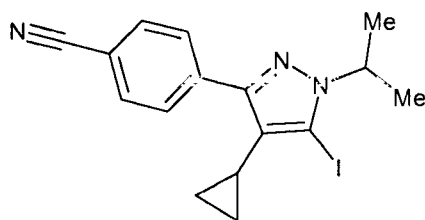
Preparation 70: 4-(5-Amino-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile



Isopropylhydrazine hydrochloride (31.4 g, 284 mmol) and diisopropylethylamine (90 mL, 517 mmol) were added to a solution of the compound described in **Preparation 69** (54.3 g, 258 mmol) in ethanol (550 mL) followed by acetic acid (88.7 mL, 1550 mmol). This mixture was stirred at 60 °C for 16 hours. It was then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude material was partitioned between ethyl acetate (500 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 x 300 mL). The combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (500 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid. This solid was triturated with *tert*-butyl methyl ether to give the title compound as a solid (53.41 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.45 (d, 6H), 1.60 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

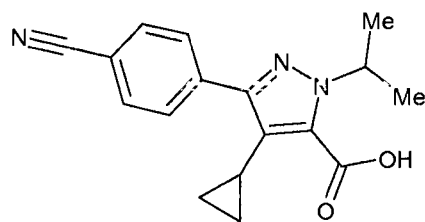
Preparation 71: 4-(4-Cyclopropyl-5-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile

161



Acetic acid (48 mL, 845 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of the compound described in **Preparation 70** (75g, 282 mmol) in acetonitrile (1125 mL). This cooled solution was allowed to stir for 15 minutes after which time a solution of potassium iodide (117 g, 704 mmol) in water (375 mL) was added followed by a solution of *tert*-butyl nitrite (83.7 mL, 704 mmol) in acetonitrile (375 mL) over 15 minutes. This mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes, then warmed to room temperature and allowed to stir for 16 hours. The resulting solid that precipitated out in the reaction mixture was filtered off. The cake obtained was made up into a suspension using a 10% w/w solution of sodium thiosulfate (200mL). The suspension was stirred for 2 hours, filtered, rinsed with water (2x100 mL) and dried to afford the title compound as a pale brown solid (73.3 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.40 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.70 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

Preparation 72: 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

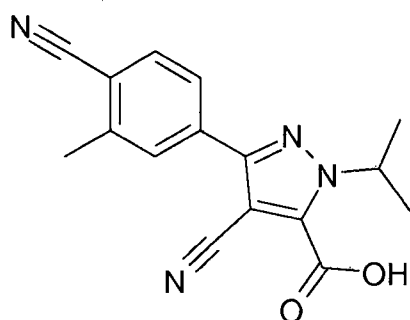


A 2.5 molar solution of *n*-butyl lithium (137 mL, 342 mmol) in hexane was added to a cooled (-78 °C) solution of the compound described in **Preparation 71** (145 g, 340 mmol) in tetrahydrofuran (1450 mL). This mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, after which time carbon dioxide was bubbled through the solution for 1 hour. The reaction mixture was then quenched carefully with an aqueous 10% w/w solution of citric acid (900 mL). The organic layer was then collected and the aqueous layer was extracted

with ethyl acetate (2 x 200 mL). The organic layers were combined and evaporated to dryness to afford an orange solid which was put in suspension in methyl tert-butyl ether (1000 mL) and extracted with an aqueous solution of sodium hydroxide (1.0 M, 1400 mL). The aqueous layer was then acidified with an aqueous solution of hydrochloric acid (2 M, 350 mL) to pH 5 to form a precipitate which was filtered off. The cake obtained was washed with water (100 mL) and dried to give the title compound as a pale brown solid (61 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.30 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.90 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

10

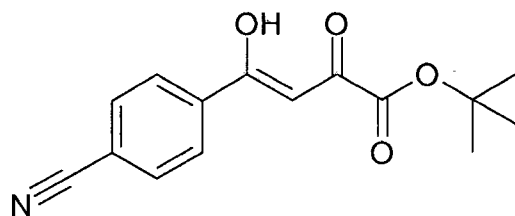
Preparation 73: 4-Cyano-5-(4-cyano-3-methyl-phenyl)-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid



Using procedures similar to those described in **Preparations 1, 2, 32, 33, 34, 10** and **11** but using the compound described in **Preparation 6**, the title compound was prepared as a yellow solid (79 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.61 (d, 6H), 2.63 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.96-8.03 (m, 2H).

20

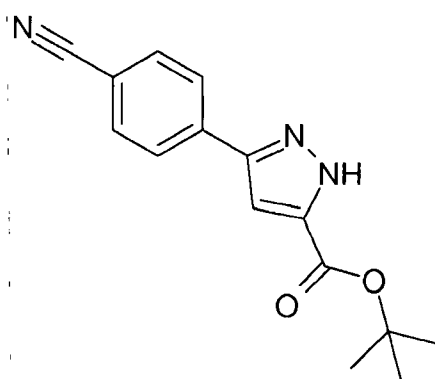
Preparation 74: (Z)-4-(4-Cyano-phenyl)-4-hydroxy-2-oxo-but-3-enoic acid tert-butyl ester



25

A solution of 4-acetylbenzonitrile (13.2 g, 90.9 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 mL) was cooled to -70 °C under nitrogen and sodium bis(trimethylsilyl)amide solution (1.0 M in THF, 100 mL, 100 mmol) added dropwise over 30 minutes. The solution was stirred at -70 °C for 1 hour before di-tert-butyl oxalate (22.1 g, 109 mmol) was added. The resulting suspension allowed to warm to room temperature and stir for 16 hours. The suspension was poured onto water (250 mL) containing ammonium chloride (53.5 g, 1.0 mol) and extracted with ethyl acetate (100 mL + 50 mL). The organic layer was washed with water (100 mL) and concentrated under reduced pressure to afford a dark solid residue. The residue was triturated with diethyl ether (130 mL) and the residue filtered and dried under reduced pressure to give the title compound as a brown solid (7.13 g, 29%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (9 H, s), 7.01 (1 H, br), 8.01-8.23 (4 H, m).

Preparation 75: 5-(4-Cyano-phenyl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid tert-butyl ester

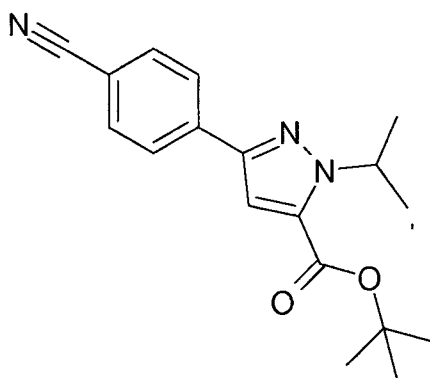


The compound described in **Preparation 74** (7.08 g, 25.9 mmol) was suspended in acetonitrile (50 mL) and hydrazine monohydrate (64-65% w/w; 3.9 mL, 52 mmol) and acetic acid (4.5 mL, 4.7 g, 79 mmol) added. The resulting mixture was warmed to 80°C and stirred for 3 hours. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid which was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was isolated and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow solid (7.45 g, 27.7

mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.5 (9 H, s), 7.4 (1 H, s), 7.9 (2 H, m), 8.0 (2 H, m).

Preparation 76 : 5-(4-Cyano-phenyl)-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid tert-butyl ester

5

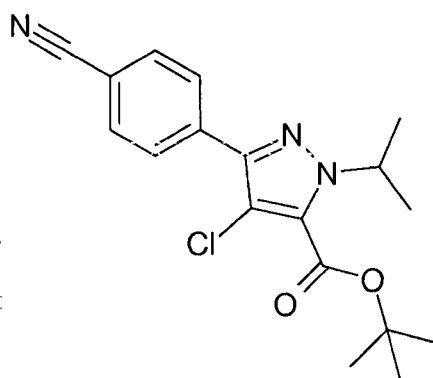


Potassium carbonate (16.1 g, 117 mmol) and 2-iodo-propane (8.73 mL, 87.4 mmol) were added to a solution of the compound described in **Preparation 75** (15.7 g, 58.3 mmol) in acetonitrile (200 mL). The resulting mixture was stirred at reflux for 3 hours. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (300 mL) and water (300 mL). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (2 X 200 mL) and the combined organics washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to afford an off-white solid. The crude material was purified by silica-gel column chromatography (eluting with 20% ethyl acetate in pentane) to afford the title compound as a white solid (16.3 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.55 (d, 6H), 1.60 (s, 9H), 5.55 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

25

Preparation 77 : 4-Chloro-5-(4-cyano-phenyl)-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid tert-butyl ester

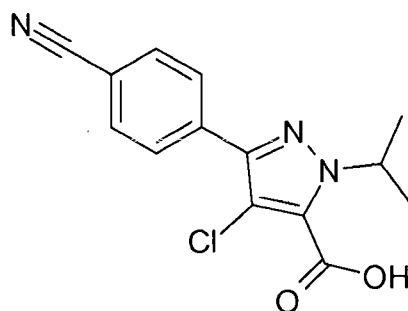
165



A solution of the compound described in **Preparation 76** (1.62 g, 5.2 mmol) in acetonitrile (25 mL) was treated with N-chlorosuccinimide (1.39 g, 10.4 mmol) and trifluoroacetic acid (1.31 g, 11.5 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then concentrated under reduced pressure. The resultant pink residue was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 10% w/w aqueous solution of sodium metabisulfite (100 mL). The organic layer was washed with water (50 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica-gel column chromatography (eluting with 10% ethyl acetate in heptane) to afford the title compound as a white solid (772 mg, 2.23 mmol, 43%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (d, 9H), 5.29 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

15

Preparation 78 : 4-Chloro-5-(4-cyano-phenyl)-2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid



Trifluoroacetic acid (1.7 mL, 23 mmol) was added to a solution of the compound described in **Preparation 77** (768 mg, 2.22 mmol) in tetrahydrofuran (6 mL). The resulting mixture was stirred at 70°C for 70

- hours. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between 1M aqueous sodium hydroxide (10 mL) and ethyl acetate (10 mL). The aqueous phase was neutralised to pH7 using 2M aqueous hydrogen chloride and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL).
- 5 The combined organics were dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid (284 mg, 0.98 mmol, 44%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.4 (6 H, d), 5.4 (1 H, dq), 7.9 (2 H, m), 8.0 (2 H, m).

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with
5 reference to literature precedents and the Examples and Preparations herein.

Biological Data

Progesterone receptor antagonist
(PRA) K_i values were determined
for the compounds of the Examples
5 using the in vitro functional assay
for the progesterone receptor as
described at 1.0 above:

Ex No	PR K_i (nM)
1	19.8
2	9.39
3	13.9
4	7.06
5	7.92
6	145
7	9.73
8	162
9	836
10	285
11	18.6
12	17.2
13	34.8
14	302
15	280
16	42.8
17	42.2
18	38.2
19	51.4
20	3.78
21	8.27
22	6.67
23	10.2

Ex No	PR K_i (nM)
24	19.4
25	24.5
26	86.1
27	161
28	171
29	235
30	30.9
31	36.3
32	34.6
33	7.11
34	18.9
35	11.2
36	12
37	13.4
38	>57.2
39	17.8
40	17.5
41	25
42	27.3
43	26
44	40.8
45	104
46	>2010
47	-
48	5.27
49	4.94
50	3.59
51	4.65
52	5.7
53	7.38

Ex No	PR Ki (nM)	
54	8.45	
55	13.8	
56	82.6	
57	7.43	
58	6.87	
59	7.84	
60	42.1	
61	8.29	
62	3.09	
63	6.24	
64	10.9	
65	3.55	
66	3.56	
67	4.4	
68	6.38	
69	3.4	
70	5.51	
71	8.25	
72	13.3	
73	29.1	
74	18.5	
75	-	
76	Rac	26.9
	Ent 1	22.3
	Ent 2	147
77	Rac	28.2
	Ent 1	69.5
	Ent 2	102
78	Mix	71.6
	Diast 1	>242
	Diast 2	49.4

Ex No	PR Ki (nM)	
79	Mix	-
	Diast 1	>766
	Diast 2	163
80	Rac	138
	Ent 1	57.1
	Ent 2	>733
81	61.2	
82	70.2	
83	96.5	
84	125	
85	139	
86	>137	
87	>191	
88	-	
89	7.75	
90	-	
91	6.48	
92	8.84	
93	-	
94	10.6	
95	315	
96	374	
97	399	
98	208	
99	52.5	
100	151	
101	7.67	
102	14.7	
103	12.7	
104	17.8	

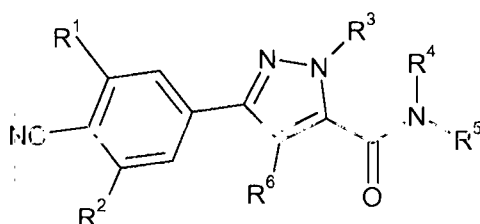
Ex No	PR Ki (nM)	
105	14.2	
106	Rac	23.8
	Ent 1	14.8
	Ent 2	38.2
107	63	
108	91.4	
109	Rac 1	199
	Ent 1	99
	Ent 2	190
110	8.24	
111	23.1	
112	26	
113	27.1	
114	30.9	
115	85	
116	32.1	
117	36.4	
118	54.8	
119	>145	
120	8.66	
121	5.06	
122	5.18	
123	5.49	
124	5.93	
125	8.28	
126	10.2	
127	11.3	
128	11.9	
129	13.2	
130	14.8	
131	17.2	

132	17.8
133	19.3
134	21.9

CLAIMS

1. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:

5



(I)

wherein,

10 R^1 and R^2 each independently represent H, halogen, CF_3 , C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy;

R^3 represents C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^a) or Het (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, oxo, or C_{1-4} alkyl);

15 R^a represents halogen, CF_3 , or CN;

Het represents a 5- or 6- membered, saturated, partially saturated, or aromatic, heterocyclic ring comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom;

20 R^4 represents H or C_{1-3} alkyl;

R^5 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^b), C_{3-6} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from oxo or OH), or Het² (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^d); where

25 R^b represents OH, halogen, C_{3-6} cycloalkyl, OC_{1-4} alkyl, COR^c , NR^d_2 , or Het¹; where

R^c independently represents $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4}$ alkyl)₂, $-OC_{1-4}$ alkyl or $-C_{1-4}$ alkyl;

30 R^d independently represents H or C_{1-4} alkyl; and

Het¹ independently represents a 5- or 6- membered, saturated, partially saturated, or aromatic, heterocyclic ring comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, oxo or C₁₋₄ alkyl);

Het² represents a 4- to 6- membered, saturated, partially saturated, or aromatic, monocyclic heterocyclic ring, or a 7- to 12- membered saturated, partially saturated, or aromatic, bicyclic heterocyclic ring, comprising (a) from 1 to 4 nitrogen atoms, or (b) 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom or 1 sulphur atom, or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom; and

R^d represents C₁₋₄ alkyl, oxo, OH, COC₁₋₄ alkyl, COOC₁₋₄ alkyl, SO₂C₁₋₄ alkyl, NH₂, CONHC₁₋₄ alkyl, or CON(C₁₋₄ alkyl)₂; and

R⁶ represents C₁₋₃ alkyl (optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f), C₃₋₅ cycloalkyl (optionally substituted by one or more halogen), CN or halogen; where

R^f represents halogen or phenyl.

2. A compound according to claim 1, wherein R¹ represents H or C₁₋₃ alkyl.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R¹ represents H or methyl.

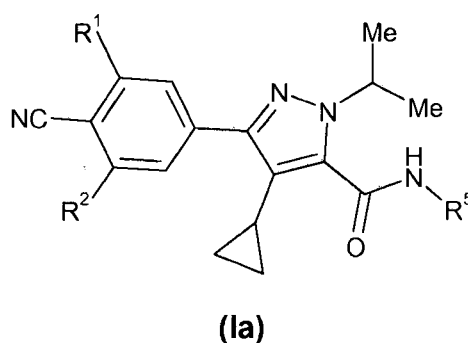
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R² represents H.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R³ represents C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, or Het.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R³ is isopropyl, butan-2-yl, cyclopropyl, cyclobutyl or 3-tetrahydrofuranyl.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R³ is isopropyl, cyclobutyl or butan-2-yl.
8. A compound according to any one of claims 1 to 7, wherein R⁴ is H or methyl.
9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R⁴ is H.
10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein R⁵ is C₁₋₆ alkyl optionally substituted by hydroxy, fluoro, methoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ alkylaminocarbonyl, amino, C₁₋₄ alkoxy carbonyl, C₃₋₆ cycloalkyl or Het¹; Het²; or C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by hydroxy; and preferably is C₁₋₆ alkyl optionally substituted by hydroxy.
11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R⁵ is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, 2-butyl, 2,2-dimethylprop-1-yl, 2-methyl-2-hydroxyprop-1-yl, 2-hydroxyprop-1-yl, 3-hydroxy-2-methylprop-2-yl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-methoxyprop-1-yl, 2-methoxyethyl, 3,3,3-trifluoroprop-1-yl, acetylmethyl, methylaminocarbonylmethyl, ethylaminocarbonylmethyl, 2-aminoethyl, 2-amino-2-methylprop-1-yl, 2-methoxycarbonylprop-2-yl, cyclopropylmethyl, 2-cyclopropylethyl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl, pyrimidin-4-ylmethyl, 1-(1H-pyrazol-1-yl)prop-2-yl, 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl, (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl, 1-t-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl, 1-t-butoxycarbonylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, azetidin-3-yl, 1-isopropylcarbonylpyrrolidin-3-yl, 1-ethylcarbonylpyrrolidin-3-yl, 1-methanesulphonylpyrrolidin-3-yl, 1-isopropylcarbonylazetidin-3-yl, 1-ethylcarbonylazetidin-3-yl, 1-methanesulphonylazetidin-3-yl, 1-acetylazetidin-3-yl, 2-oxotetrahydrofuran-3-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl, tetrahydro-2H-pyran-3-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 1-methyl-6-oxopiperidin-3-yl, 5-oxopyrrolidin-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl, cyclopentyl, cyclobutyl, 3-hydroxycyclobutyl or 3-hydroxycyclopentyl.

12. A compound according to any one of claims 1 to 11 wherein R^5 is 2-methyl-2-hydroxyprop-1-yl, 2-hydroxyprop-1-yl or methylaminocarbonylmethyl..
13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein R^6 represents C_{1-3} alkyl (optionally substituted by one or more phenyl substituents), C_{3-5} cycloalkyl (optionally substituted by one or more halogen), CN or halogen.
14. A compound according to any one of claims 1 to 13 wherein R^6 is methyl, ethyl, cyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, benzyl, cyano or chloro.
15. A compound according to any one of claims 1 to 14 wherein R^6 is methyl, cyclopropyl, cyano or chloro.
16. A compound as claimed in claim 1 of Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:



wherein R^1 , R^2 and R^5 are as defined in claim 1.

17. A compound of the formula (Ia) as claimed in claim 16 wherein R^1 and R^2 are both H.
18. A compound selected from:

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-((2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-((2S)-2-hydroxypropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-((2R)-2-hydroxypropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- tert-butyl (3R)-3-((3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate;
- 10 tert-butyl (3S)-3-((3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate;
- tert-butyl 3-((3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl)amino)azetidine-1-carboxylate;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1-((3R)-pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1-((3S)-pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- N-azetidin-3-yl-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-((3R)-1-isobutyrylpyrrolidin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-Cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1-((3S)-1-propionylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-((3R)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-((3S)-1-isobutyrylpyrrolidin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1-((3S)-1-propionylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-((1-isobutyrylazetidin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(1-propionylazetidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- N-(1-acetylazetidin-3-yl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(pyrimidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(3S)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- m e t h y l N-[[3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl]carbonyl]-2-methylalaninate;
- 20 N-(2-aminoethyl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- N-(2-amino-2-methylpropyl)-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(1R,3S)-3-hydroxycyclopentyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(cis-3-hydroxycyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(1S)-1-methylpropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2,2-dimethylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[(1R)-1-methylpropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(6S)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-[(6R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-6-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(1-methyl-6-oxopiperidin-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1H-[2-(ethylamino)-2-oxoethyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[1-methyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-[(3R)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-N-cyclobutyl-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1H-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-cyclopropylethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N,4-dicyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 N-tert-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-(2-oxopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N,1-diisopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

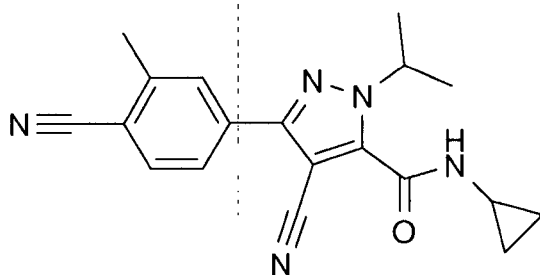
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11-cyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-
- 5 carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-11-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclobutyl-4-methyl-11-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-
- 15 carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-11-isopropyl-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-11-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyanophenyl)-11-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-11-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-11-(cyclopropylmethyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N,1-dicyclopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-11-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-11-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-1-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 5 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-N,4-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 4-cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 15 4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 4-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-(4-cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 3-(4-cyanophenyl)-4-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-ethyl-1H-pyrazole-5-
- 25 carboxamide;
- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-N,4-diethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-ethyl-1H-pyrazole-5-
- 30 carboxamide;
- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide;

- 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 5 1-sec-butyl-3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-N-cyclopropyl-4-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-
 10 carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-1-isopropyl-4-methyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-
 15 5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-N,4-diethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 20 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyanophenyl)-4-ethyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 3-(4-cyano-3-methylphenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
 25

30

35



;

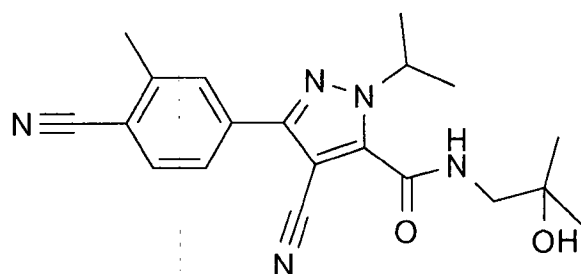
WO 2010/032200

PCT/IB2009/054038

183

;

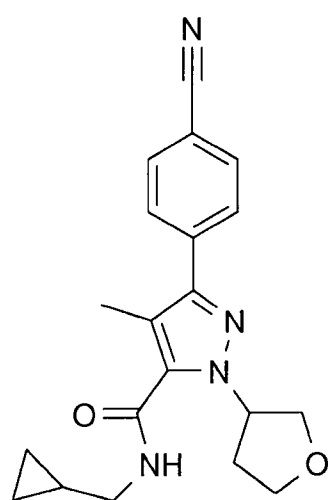
5



10

;

15

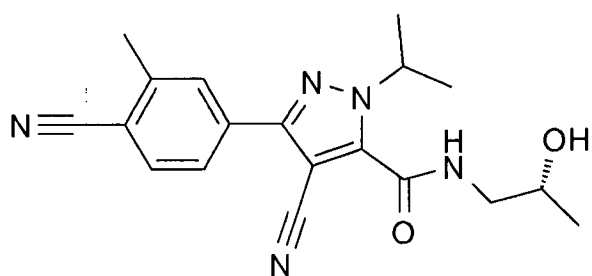


20

25

;

30



35

40

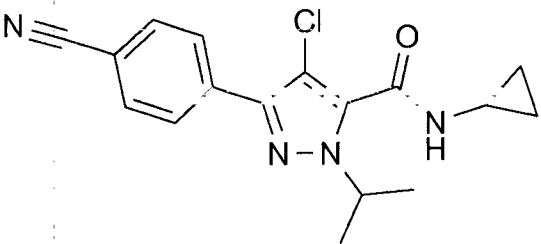
;

45

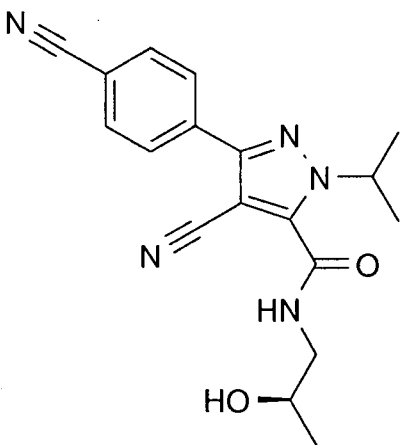
50

185

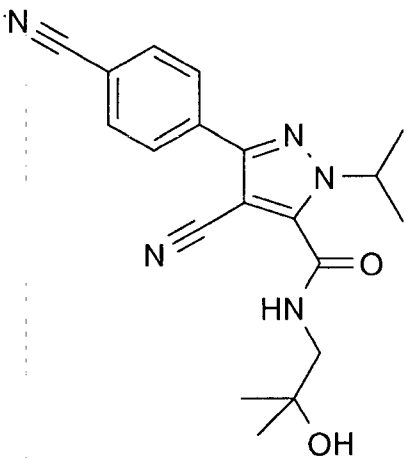
;



10 ;



30 ; and



: and the pharmaceutically acceptable salts and solvates of any thereof.

19. A compound selected from:

3-(4-cyanophenyl)-4-cyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide ;

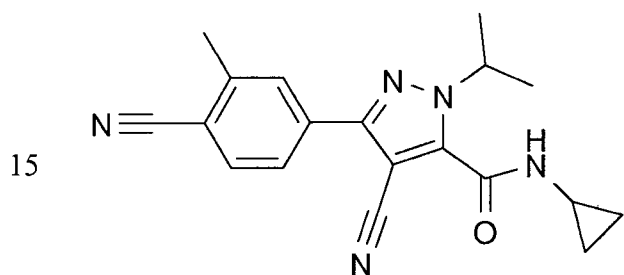
3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-isopropyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

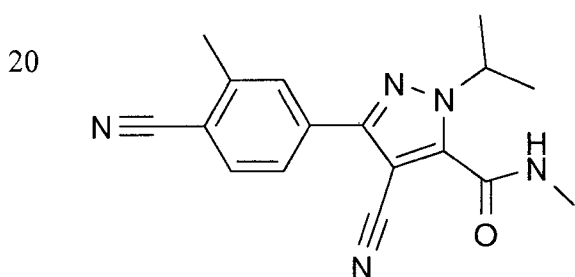
4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-N-ethyl-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

4-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-N,1-diisopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-4-cyclopropyl-1-isopropyl-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;

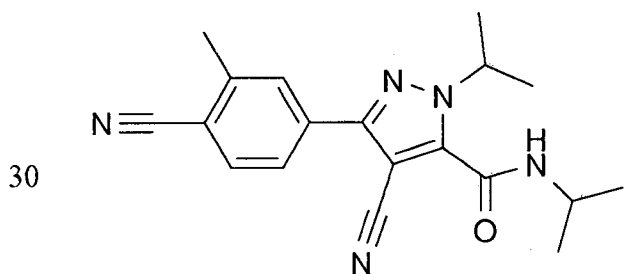


;

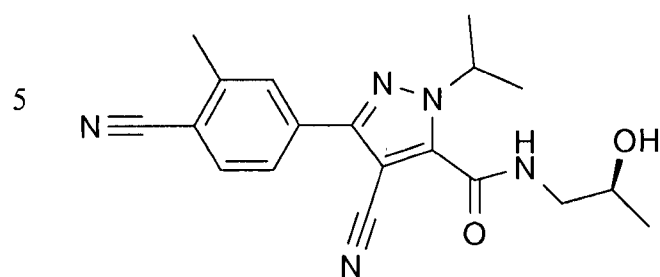


25

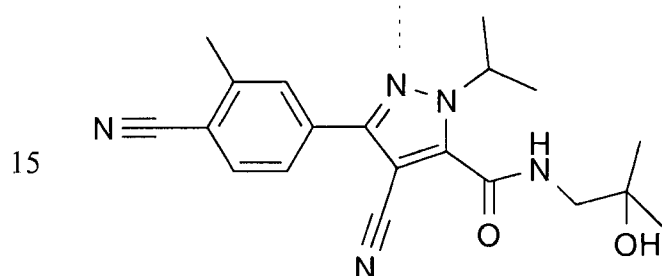
;



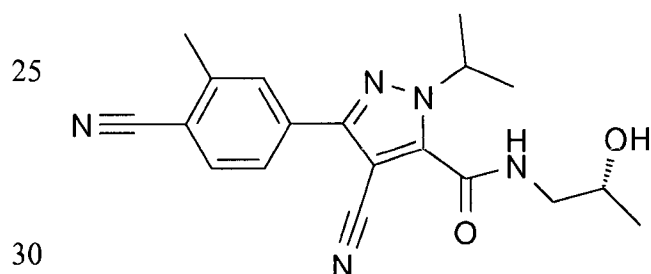
;



10 ;



20 ; and



: and the pharmaceutically acceptable salts and solvates of any thereof.

35 20. A pharmaceutical composition including a compound according to any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, carrier or adjuvant.

40 21. A compound according to any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as a medicament.

22. A compound according to any of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a composition according to claim 20, for use in the treatment of a disorder which would benefit from progesterone receptor modulation.

5

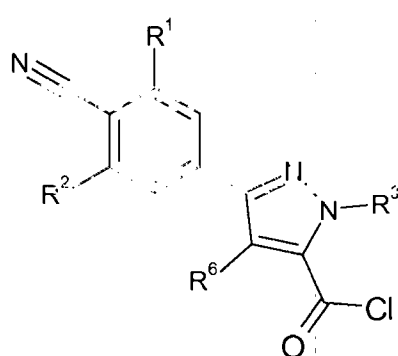
23. A compound according to any of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a composition according to claim 20, for use in the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including
10 symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), and chronic pelvic pain syndrome, and in the treatment of breast, ovarian or endometrial cancer.

24. Use of a compound according to any of claims 1 to 19, or a
15 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a composition according to claim 20, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a disorder which would benefit from progesterone receptor modulation.

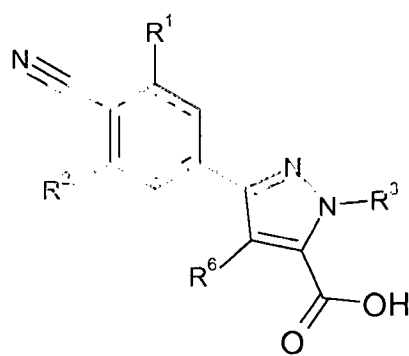
20 25. Use of a compound according to any of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a composition according to claim 20, for the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia,
25 dyschexia and chronic pelvic pain), and chronic pelvic pain syndrome, and in the treatment of breast, ovarian or endometrial cancer.

26. A method of treatment of a mammal to treat a disorder which would benefit from progesterone receptor modulation including treating said mammal
30 with an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a composition according to claim 20.

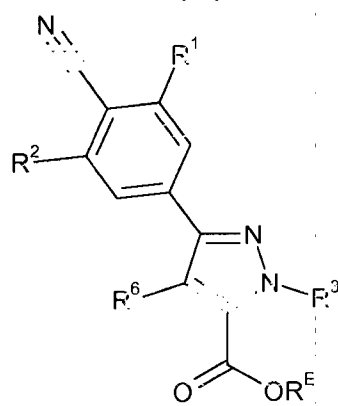
27. A method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, or breast, ovarian or endometrial cancer, including treating said mammal with an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a composition according to claim 20.
28. A combination of a compound according to any of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and another therapeutically active entity.
29. A compound of the formula (III), (IV), (V), (VI) or (VII):



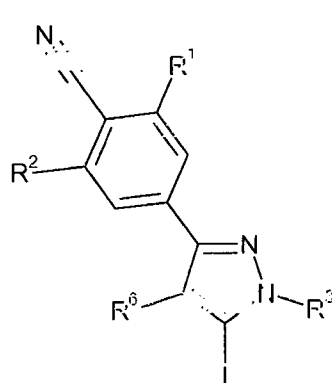
(III)



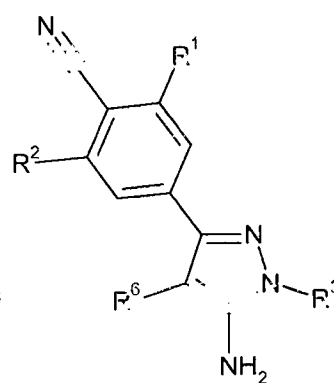
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^6 are as defined in claim 1 and R^E is a suitable ester-forming group.

COMPUESTOS DE AMIDA ÚTILES EN TERAPIA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de amida y sus derivados, que son útiles en terapia, y a procedimientos para su preparación.

- 5 También se refiere a intermedios usados en la preparación de dichos compuestos y derivados. También se refiere a composiciones que contienen dichos compuestos y a sus usos, por ejemplo, a su uso en medicina. Un uso preferido de los compuestos es en el tratamiento de afecciones que se alivian por el uso de un modulador del receptor de progesterona, preferentemente un
- 10 antagonista del receptor de progesterona. Preferentemente, los compuestos son útiles en anticoncepción, en el tratamiento de endometriosis, fibromiomas uterinos y afecciones relacionadas, y en el tratamiento del cáncer de mama, ovario o endometrial.

- La endometriosis es una enfermedad ginecológica común que afecta al
- 15 10-20% de las mujeres en edad reproductiva y se manifiesta en la presencia de glándulas endometriales ectópicas funcionales y estroma en localizaciones fuera de la cavidad uterina {Prentice, A. (2001). Bmj 323, 93-95}. Las pacientes con endometriosis pueden presentar muchos síntomas y gravedades diferentes. La mayoría de las veces estos síntomas son dismenorrea, pero
- 20 también forman parte de la constelación de síntomas de endometriosis dolor pélvico crónico, dispareunia, disquecia, menorragia, dolor abdominal inferior o lumbar, infertilidad, distensión abdominal y dolor durante la micción.

- Descrita originalmente por Von Rokitansky en 1860 {Von Rokitansky, C. (1860). Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien 37, 577-581.}, no está clara la
- 25 patogénesis exacta de la endometriosis {Witz, C. A. (1999). Clinical Obstetrics

& Gynaecology 42, 566-585.; Witz, C. A. (2002). Gynaecologic & Obstetric Investigation 53, 52-62.}, pero la teoría aceptada más ampliamente es la teoría de la implantación o de Sampson {Sampson, J. A. (1927). American Journal of Obstetrics & Gynaecology 14, 422-429}. La teoría de Sampson propone que el

5 desarrollo de la endometriosis es una consecuencia de la diseminación retrógrada e implantación de tejido endometrial en la cavidad peritoneal durante la menstruación. Después de la unión, los fragmentos de endometrio reclutan un suministro vascular y experimentan ciclos de proliferación y desprendimiento bajo controles hormonales locales y sistémicos. En mujeres con trompas de

10 Falopio permeables, la menstruación retrógrada parece ser un fenómeno universal {Liu, D. T. (Hitchcock, A.). British Journal of Obstetrics & Gynaecology 93, 859-862.}. La enfermedad con frecuencia se manifiesta como una endometriosis rectovaginal o adenomiosis, endometriomas ováricos quísticos y, la mayoría de las veces, endometriosis peritoneal. Los sitios principales de

15 unión y crecimiento de lesiones dentro de la pelvis son los ovarios, ligamentos anchos y redondos, trompas de Falopio, cuello del útero, vagina, peritoneo y el saco de Douglas. En su estado más severo, la endometriosis puede producir una modificación estructural profunda en la cavidad peritoneal, incluyendo adhesiones a múltiples órganos y fibromiosis.

20 La endometriosis sintomática puede tratarse médica y quirúrgicamente, siendo la intención retirar el tejido ectópico de la lesión. La intervención quirúrgica puede ser conservativa, con la intención de conservar el potencial reproductivo de la paciente, o comparativamente radical por enfermedad grave, que implica disección del tracto urinario, intestino y tabique rectovaginal, o

25 histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral. Los

tratamientos farmacológicos médicos tales como terapias androgénicas, danazol y gestrinona, la constelación de agonistas de GnRH, buserelina, goserelina, leuprolida, nafarelina y triptorelina, antagonistas de GnRH, cetrorelix y abarelix, así como los progestágenos, incluyendo el acetato de medroxiprogesterona, inducen la atrofia de la lesión al reprimir la producción de estrógenos. Estos enfoques no carecen de efectos secundarios indeseados; en el caso del danazol y la gestrinona incluyen aumento de peso, hirsutismo, acné, cambios del estado de ánimo y efectos metabólicos sobre el sistema cardiovascular. Se ha descubierto que el grupo de agonistas y antagonistas de GnRH produce una profunda supresión de estrógenos que conduce a efectos vasomotores (sofocos) y reducción de la densidad mineral ósea, lo cual restringe su uso únicamente a seis meses de terapia. El grupo de progestágenos, incluyendo el acetato de medroxiprogesterona, reprime las gonadotropinas, pero no regula negativamente la producción de estrógenos por el ovario en la misma medida que los análogos de GnRH. Los efectos secundarios incluyen un sangrado irregular, distensión abdominal, aumento de peso y efectos metabólicos sobre el sistema cardiovascular.

Los leiomiomas uterinos {Flake, G. P. y col (2003). *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-1054.; Walker, C. L. (2002). *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-294.}, o fibromiomas son los tumores benignos más comunes encontrados en mujeres y aparecen en la mayoría de las mujeres en el momento en el que alcanzan la menopausia. Aunque los fibromiomas uterinos son la indicación más frecuente de histerectomía en los Estados Unidos, como ocurre con la endometriosis, se sabe muy poco sobre la patofisiología subyacente de la enfermedad. Como ocurre con las lesiones

endometriósicas, la presencia de fibromiomas uterinos grandes está asociada con una hemorragia uterina anormal, dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad. Fuera del tratamiento quirúrgico, se ha demostrado que los tratamientos médicos usados comúnmente para la endometriosis, tales como análogos de GnRH o danazol, reprimen el crecimiento de los fibromiomas al inducir un estado hipoestrógeno reversible {Chrisp, P., y Goa, K. L. (1990). *Drugs* 39, 523-551.; Chrisp, P., y Goa, K. L. (1991). *Drugs* 41, 254-288.; De Leo, V., y col. (2002). *Drug Safety* 25, 759-779.; Ishihara, H., y col. (2003). *Fertility & Sterility* 79, 735-742.}. Sin embargo, el tratamiento futuro de la enfermedad tanto de los fibromiomas uterinos como de la endometriosis se basará en el desarrollo de agentes más eficaces, bien tolerados y más seguros que los que están disponibles actualmente.

Comúnmente se usan progestágenos esteroideos (es decir, agonistas del receptor de progesterona) en mujeres sanas, tal como en anticoncepción y terapia hormonal y para el tratamiento de trastornos ginecológicos. Ciertos estudios recientes en mujeres y en primates no humanos también indican que los antagonistas del receptor de progesterona pueden tener aplicaciones potenciales en anticoncepción y para el tratamiento de trastornos reproductivos tales como fibromiomas y endometriosis, así como en la hemorragia uterina disfuncional y carcinomas de mama y ovario {Spitz, I.M. (2007), *Expert Review of Obstetrics and Gynecology* 2(2), 227-242}. Actualmente, todos los agonistas y antagonistas del receptor de progesterona disponibles clínicamente son compuestos esteroideos. Con frecuencia producen diversos efectos secundarios debido a sus interacciones funcionales con otros receptores de esteroides o debido a efectos asociados con sus metabolitos esteroideos

{Winneker, Richard C. y col.; Endocrinology and Reproductive Disorders Division, Women's Health Research Institute, Collegeville, PA, USA. *Seminars in Reproductive Medicine* (2005), 23(1), 46-57}.

Los antagonistas del receptor de progesterona [anti-progestágenos (AP)], incluyendo los miembros fundadores de la clase mifepristona (RU-486; Roussel UCLAF, Romainville, Francia), onapristona (ZK 98 299; Schering AG), ZK 137 316 y ZK-230 211, son compuestos que se unen al receptor de progesterona (PR) y previenen la expresión génica inducida por progesterona {Spitz, I. M. (2003). *Steroids* 68, 981-993}. Al actuar sobre el endometrio sensibilizado por estrógenos, la progesterona juega un papel esencial en la diferenciación y morfogénesis ductal del tejido endometrial, pero también participa en la inhibición de la contractilidad del miometrio y la polarización de respuestas Th1/Th2 de leucocitos que son críticas para la implantación del embrión y el mantenimiento del embarazo. Varios estudios han investigado los posibles efectos beneficiosos de los anti-progestágenos sobre los signos y síntomas de endometriosis {Grow, D. R., y col. (1996). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1933-1939.; Kettel, L. M., y col. (1996). *Fertility & Sterility* 65, 23-28.; Kettel, L. M., y col. (1998). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 178, 1151-1156.} y fibromiomas uterinos {Eisinger, S. H., y col. (2003). *Obstetrics & Gynaecology* 101, 243-250.; Murphy, A. A., y Castellano, P. Z. (1994). *Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology* 6, 269-273.; Murphy, A. A., y col. (1995). *Fertility & Sterility* 63, 761-766.; Steinauer, J., Pritts, y col. (2004). *Obstetrics & Gynaecology* 103, 1331-1336.; Yang, Y., y col. (1996). *Chinese. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynaecology]* 31, 624-626.}. A diferencia de los análogos de GnRH y otros

enfoques farmacológicos convencionales, los anti-progestágenos, especialmente la mifepristona, parecen ser capaces de reducir la lesión o el volumen de los fibromiomas mientras que mantienen un nivel tónico de secreción de estrógenos por los ovarios. Dichos anti-progestágenos inducen

5 amenorrea y compactación endometrial, y también parecen proteger suficientemente frente a una pérdida ósea rápida dependiente de estrógenos {Grow, D. R., y col. (1996). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1933-1939.}. Por el contrario, los análogos de GnRH producen una pérdida rápida en la densidad mineral ósea, una característica clínica que limita su

10 duración de tratamiento a 6 meses. Mientras que la mifepristona es un potente anti-progestágeno, también tiene una actividad anti-glucocorticoide equipotente. Aparte de un tratamiento paliativo del hipercortisolismo para el síndrome de Cushing {Chu, J. W., y col. (2001). *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3568-3573.; Sartor, O., y Cutler, G. B., Jr. (1996). *Clin Obstet Gynaecol* 39,

15 506-510.; Spitz, I. M. (2003). *Steroids* 68, 981-993.; Van Look, P. F., y von Hertzen, H. (1995). *Human Reproduction Update* 1, 19-34.}, la actividad anti-glucocorticoide es una característica indeseable de la mifepristona y potencialmente de muchas de las clases de anti-progestágenos esteroideos.

También se ha descrito otra clase de compuestos esteroideos y no esteroideos, denominados moduladores del receptor de progesterona (PRM o mesoprogestágenos), incluyendo asoprisnil (J867, benzaldehído, 4-[(11 β ,17 β)-17-metoxi-17-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11-il]-, 1-oxima; Jenpharm, TAP), J912, J956, J1042. Además de su utilidad potencial en la sustitución de

25 compuestos tienen utilidad en el tratamiento de la endometriosis y leiomiomas

uterinos {Chwalisz, K., y col. (2004). *Semin Reprod Med* 22, 113-119.; Chwalisz, K., y col. (2002). *Annals of the New York Academy of Sciences* 955, 373-388; discussion 389-393.; DeManno, D., y col. (2003). *Steroids* 68, 1019-1032.}. El asoprisnil y los PRM relacionados estructuralmente difieren de los anti-progestágenos y los progestágenos en modelos animales, demostrando una actividad progestogénica parcial en el endometrio de conejo (ensayo de McPhail {McPhail, M. K. (1934). *Journal of physiology* 83, 145-156.}) y vagina de cobaya, por ejemplo. Los estudios preclínicos con asoprisinil en primates han indicado que los PRM reprimen el crecimiento endometrial y, a diferencia de los efectos de los progestágenos, no se reprime la expresión endometrial de ER y PR {Chwalisz, K., y col. (2000). *Steroids* 65, 741-751.; DeManno, D., y col. (2003). *Steroids* 68, 1019-1032.; Elger, W., y col. (2000). *Steroids* 65, 713-723.}.

La expresión de las dos isoformas de PR en tejidos reproductivos está alterada durante la carcinogénesis. Por ejemplo, se ha demostrado que la sobreexpresión de PR-B se correlaciona con cánceres ováricos y endometriales más agresivos {Fujimoto y col (1995) *Tumour Biology* 16, 254-60}. En el área de la protección frente al cáncer de mama o para el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas, ya hay datos preclínicos con RU486, onapristona y CDB-4124 en el cáncer de mama inducido por DMBA en la rata {Wiehle y col 2007 *Oncology Reports* 18, 167-174}. En estos estudios, los dos agentes redujeron el volumen del tumor y aumentaron la apoptosis. Tres ensayos clínicos pequeños en mujeres con cáncer de mama metastásico avanzado han mostrado que la onapristona y el RU486 tienen alguna eficacia {Klijn y col.1989 *Cancer Research* 49, 2351-6; Romieu y col. 1987 *Bull Cancer*

74, 455-61; Robertson y col. 1999 European Journal of Cancer 35, 214-8}. En un estudio de fase 2 en pacientes con cáncer de ovario refractario a cisplatino y paclitaxel, el 26,5% de las pacientes tuvieron una respuesta clínica a RU486 (200 mg/día) {Rocereto y col. 2000 Gynecological Oncology 77, 429-32}.

5 Las mujeres con mutaciones en el gen de susceptibilidad al cáncer de mama *BRCA1* están predispuestas a cánceres de mama y de ovario. Las glándulas mamarias de ratones deficientes en *Brca1/p53* nulíparos desarrollan tumores palpables antes de que hayan transcurrido los 6 meses de edad. El tratamiento de ratones deficientes en *Brca1/p53* con RU486 previno la
10 tumorigénesis mamaria, lo cual plantea la posibilidad de que el tratamiento anti-progesterona pueda ser eficaz en la prevención del cáncer de mama en individuos con mutaciones de *BRCA1* {Aleksandra y col. 2006 Science 314, 1467-1470}.

Un antagonista selectivo del receptor de progesterona, que está
15 desprovisto de actividad anti-glucocorticoide, puede verse menos afectado por los efectos secundarios limitantes de la dosis y resultar eficaz en el tratamiento del cáncer endometrial, de ovario y de mama.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas potencialmente útiles. Pueden usarse para tratar
20 afecciones tales como endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas) y menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico, pubertad precoz, maduración del cuello uterino, anticoncepción (de urgencia), carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma
25 endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma pulmonar, carcinoma testicular,

carcinoma gástrico, meningioma, ansiedad, síndrome premenstrual, trastorno
disfórico premenstrual, abuso y adicción al alcohol, o enfermedad de Charcot-
Marie-Tooth. Es particularmente interesante el tratamiento de las siguientes
enfermedades o trastornos: endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas),
5 menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo
síntomas de dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor
pélvico crónico y cáncer de mama, ovario o endometrial.

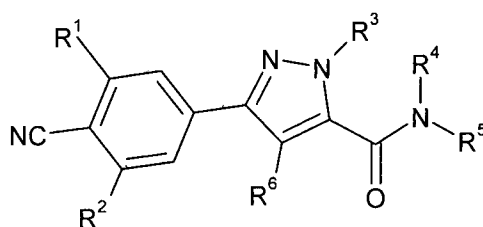
Más particularmente, es de interés el tratamiento o prevención de uno o
más de los siguientes: dolor y/u otros síntomas asociados con endometriosis
10 y/o fibromiomas uterinos. Estos síntomas pueden comprender dismenorrea;
dolor pélvico no menstrual crónico; dispareunia; disquecia; menorragia; dolor
abdominal inferior o lumbar; infertilidad y subfertilidad; disuria; distensión
abdominal y dolor en la micción; náuseas, vómitos y/o diarrea. Dicho
tratamiento puede implicar el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de la
15 afección subyacente o de uno o más síntomas de la afección, por ejemplo,
dolor.

En particular, los compuestos y derivados de la presente invención
presentan actividad como moduladores del receptor de progesterona y pueden
ser útiles para el tratamiento cuando está indicada la modulación del receptor
20 de progesterona.

Más particularmente, los compuestos y derivados de la presente
invención pueden ser útiles para el tratamiento de endometriosis y/o
fibromiomas uterinos (leiomiomas), incluyendo los síntomas dolorosos de los
mismos, y para el tratamiento del cáncer de mama, ovario o endometrial.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un

compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en la que,

cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente H, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;

R^3 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^a)

10 o Het (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre OH, oxo o alquilo C_{1-4});

R^a representa halógeno, CF_3 o CN;

Het representa un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1
15 átomo de azufre, o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre;

R^4 representa H o alquilo C_{1-3} ;

R^5 representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^b),

20 cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre oxo o OH), o Het² (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado

independientemente entre R^d); en los que

R^b representa OH, halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilo C_{1-4} , COR^c , NR^d_2 , o Het^1 ; en los que

5 R^c representa independientemente $-NH_2$, $-NHalquilo C_{1-4}$, $-N(alquilo C_{1-4})_2$, $-Oalquilo C_{1-4}$ o $-alquilo C_{1-4}$;

R^d representa independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y
 10 Het^1 representa independientemente un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre OH, oxo o alquilo C_{1-4});

15 Het^2 representa un anillo monocíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 4 a 6 miembros, o un anillo bicíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 7 a 12 miembros, que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre; y

20 R^d representa alquilo C_{1-4} , oxo, OH, COalquilo C_{1-4} , COOalquilo C_{1-4} , $SO_2alquilo C_{1-4}$, NH_2 , $CONHalquilo C_{1-4}$, o $CON(alquilo C_{1-4})_2$; y

R^6 representa alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^f), cicloalquilo C_{3-5} (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos), CN o
 25 halógeno; en el que

R^f representa halógeno o fenilo.

La invención descrita en el presente documento también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (incluyendo hidrato) del mismo,
5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se prefieren las siguientes realizaciones:

- (i) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en la que R^1 representa H o alquilo C_{1-3} ;
- 10 (ii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o la realización (i) anterior, en la que R^1 representa alquilo C_{1-3} , preferentemente metilo;
- (iii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o la realización (i) anterior, en la que R^1 representa H;
- 15 (iv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o la realización (i) anterior, en la que R^1 representa metilo;
- (v) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (iv) anteriores, en la que R^2 representa H, Cl o alquilo C_{1-3} ;
- 20 (vi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (v) anteriores, en la que R^2 representa alquilo C_{1-3} , preferentemente metilo;
- (vii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (v) anteriores, en la que R^2 representa H;
- 25 (viii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o

- cualquiera de las realizaciones (i) a (v) anteriores, en la que R^2 representa metilo;
- (ix) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (viii) anteriores, en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o Het;
- 5 (x) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (ix) anteriores, en la que cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} , es alquilo C_{3-4} , preferentemente isopropilo o butan-2-ilo;
- 10 (xi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (ix) anteriores, en la que cuando R^3 representa cicloalquilo, es cicloalquilo C_{3-4} , preferentemente ciclopropilo o ciclobutilo;
- (xii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (ix) anteriores, en la que cuando R^3 representa cicloalquilo, es ciclobutilo;
- 15 (xiii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (ix) anteriores, en la que cuando R^3 representa Het, es tetrahidrofuranoilo, preferentemente 3-tetrahidrofuranoilo;
- 20 (xiv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (x) anteriores, en la que R^3 representa alquilo C_3 , preferentemente isopropilo.
- (xv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xiv) anteriores, en la que R^4
- 25

representa H o alquilo C₁₋₃, preferentemente H o metilo;

- (xvi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xv) anteriores, en la que R⁴ representa H;
- 5 (xvii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvi) anteriores, en la que cuando R⁵ representa alquilo C₁₋₆, es alquilo C₁₋₄;
- (xviii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que
10 cuando R⁵ representa alquilo C₁₋₄, R^b representa OH;
- (xix) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que cuando R⁵ representa alquilo C₁, R^b representa COR^c;
- (xx) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o
15 cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que cuando R⁵ representa alquilo C₂₋₃, está sin sustituir;
- (xxi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que cuando R⁵ representa alquilo C₃, está sin sustituir;
- 20 (xxii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvi) anteriores, en la que cuando R⁵ representa cicloalquilo C₃, está sin sustituir;
- (xxiii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b
25 representa OH, halógeno, cicloalquilo C₃₋₄, Oalquilo C₁₋₄, COR^c, NR^d₂

o Het¹;

- (xxiv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b representa OH, halógeno, cicloalquilo C₃₋₄, OMe, COR^c, NR^d₂ o Het¹;
- 5 (xxv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b representa OH, cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₄, COR^c, NR^d₂;
- (xxvi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b representa OH, cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₄, COR^c, NR^d₂;
- 10 (xxvii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b representa OH, cicloalquilo C₃₋₄, Oalquilo C₁₋₄, COR^c, NR^d₂;
- (xxviii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b representa OH, cicloalquilo C₃₋₄, OMe, COR^c, NR^d₂;
- 15 (xxix) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xvii) anteriores, en la que R^b representa NR^d₂;
- 20 (xxx) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (viii) anteriores, en la que R^c representa -NHMe, -Oalquilo C₁₋₄, o -alquilo C₁₋₄;
- (xxxi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (viii) anteriores, en la que R^c representa -NHalquilo C₁₋₄, -OMe o -alquilo C₁₋₄;
- 25

- (xxxii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (viii) anteriores, en la que R^c representa -NHalquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-4} , o metilo;
- 5 (xxxiii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxi) anteriores, en la que R^c representa -NHMe, -OMe o -alquilo C_{1-4} ;
- (xxxiv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxiii) anteriores, en la que R^c representa -NHMe, -OMe o metilo;
- 10 (xxxv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxiv) anteriores, en la que R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-2} ;
- (xxxvi) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxiv) anteriores, en la que R^d se selecciona independientemente entre H y etilo;
- 15 (xxxvii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxiv) anteriores, en la que R^d se selecciona independientemente entre H y metilo;
- (xxxviii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxvii) anteriores, en la que Het^1 representa un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o (c) 1 átomo de oxígeno, (opcionalmente sustituido con
- 20 uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
- 25

alquilo C₁₋₄ u oxo);

- (xxxix) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxviii) anteriores, en la que Het¹ representa un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 2 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o (c) 1 átomo de oxígeno, (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ u oxo);
- 5
- (xl) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xxxix) anteriores, en la que Het¹ representa tetrahidrofurano, pirimidina, pirrolidinona o pirazol;
- 10
- (xli) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xl) anteriores, en la que Het² representa un anillo monocíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 4 a 6 miembros o un anillo bicíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 7 a 12 miembros, que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o (c) 1 átomo de oxígeno, (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo);
- 15
- 20
- (xlii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xli) anteriores, en la que Het² representa un anillo monocíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 4 a 6 miembros o un anillo bicíclico
- 25

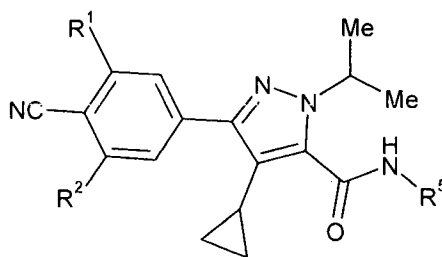
- heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 7 a 12 miembros, que comprende (a) 1 ó 2 átomos de nitrógeno, o (b) 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o (c) 1 átomo de oxígeno, (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo);
- 5 (xliii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlii) anteriores, en la que Het² representa pirrolidina, pirrolidinona, piperidinona, azetidina, tetrahidrofurano, dihidrofuranona; tetrahidropirano o
- 10 dihidropirrolimidazol;
- (xiv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xliii) anteriores, en la que R⁶ representa alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fenilo), cicloalquilo C₃₋₅ (opcionalmente sustituido con
- 15 uno o más halógenos), CN o halógeno;
- (xlv) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlv) anteriores, en la que R⁶ representa alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fenilo), cicloalquilo C₃₋₅ (opcionalmente sustituido con
- 20 uno o más F), CN o halógeno;
- (xlvii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlv) anteriores, en la que R⁶ representa alquilo C₁₋₂ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fenilo), cicloalquilo C₃₋₄ (opcionalmente sustituido con
- 25 uno o más F), CN o halógeno, preferentemente metilo, etilo,

- ciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bencilo, ciano o cloro;
- (xlvii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlvii) anteriores, en la que R^6 representa alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-5} , CN o halógeno;
- 5 (xlviii) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlviii) anteriores, en la que R^6 representa alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-5} , CN o cloro;
- (xlix) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlvii) anteriores, en la que R^6 representa metilo, etilo, ciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, cloro o
- 10 ciano;
- (I) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (xlvii) anteriores, en la que cuando R^6 representa ciclopropilo o metilo, preferentemente
- 15 ciclopropilo.
- (II) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (I) anteriores, cuando se pueda permitir, en la que R^5 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, metoxi, alcanóilo C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} ,
- 20 amino, alcóxicarbonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o Het^1 ; Het^2 o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; y preferentemente es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- (II) un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o cualquiera de las realizaciones (i) a (II) anteriores, cuando se pueda
- 25 permitir, en la que R^5 representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-

butilo, 2-butilo, 2,2-dimetilprop-1-ilo, 2-metil-2-hidroxiprop-1-ilo, 2-
 hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metilprop-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-
 metoxiprop-1-ilo, 2-metoxietilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, acetilmetilo,
 metilaminocarbonilmetilo, etilaminocarbonilmetilo, 2-aminoetilo, 2-
 5 amino-2-metilprop-1-ilo, 2-metoxycarbonilprop-2-ilo, ciclopropilmetilo,
 2-ciclopropiletilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 1-(1-metil-1H-pirazol-4-
 il)etilo, pirimidin-4-ilmetilo, 1-(1H-pirazol-1-il)prop-2-ilo, 3-(2-
 oxopirrolidin-1-il)prop-1-ilo, (1-metil-1H-pirazol-4-il)metilo, 1-t-
 butoxycarbonilpirrolidin-3-ilo, 1-t-butoxycarbonilazetidin-3-ilo, pirrolidin-
 10 3-ilo, azetidin-3-ilo, 1-isopropilcarbonilpirrolidin-3-ilo, 1-
 etilcarbonilpirrolidin-3-ilo, 1-metanosulfonilpirrolidin-3-ilo, 1-
 isopropilcarbonilazetidin-3-ilo, 1-etilcarbonilazetidin-3-ilo, 1-
 metanosulfonilazetidin-3-ilo, 1-acetilazetidin-3-ilo, 2-
 oxotetrahidrofurano-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-6-ilo,
 15 tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1-metil-6-
 oxopiperidin-3-ilo, 5-oxopirrolidin-3-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 1,1-
 dioxidotetrahidro-3-tienilo, ciclopentilo, ciclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo
 o 3-hidroxiciclopentilo; y preferentemente es 2-metil-2-hidroxiprop-1-
 ilo.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona
 un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente
 aceptable del mismo:

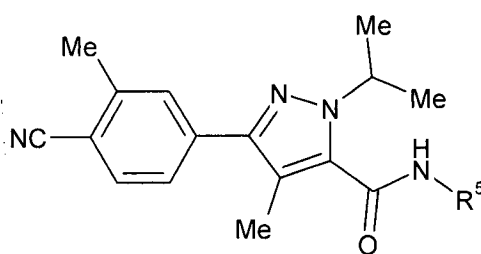
21



(Ia)

en la que, R¹, R² y R⁵ son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) anterior y preferentemente R¹ y R² son ambos H.

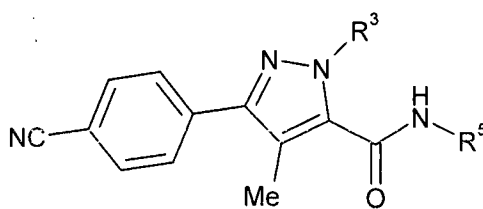
- 5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ib)

- 10 en la que, R⁵ es como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) anterior.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

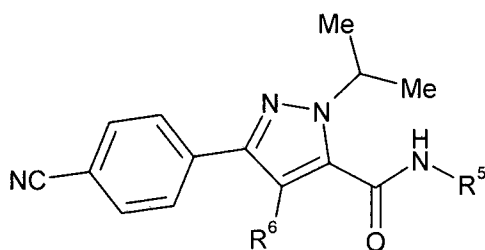


(Ic)

15

en la que, R^3 y R^5 son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) anterior.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Id), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Id)

en la que, R^5 y R^6 son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) anterior.

10 Son compuestos de interés particulares que están dentro del alcance de la invención:

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

20 (3R)-3-([3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(3S)-3-([3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

- 3-({[3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)azetidina-1-carboxilato de terço-butilo;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-azetidin-3-il-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(3R)-1-isobutirilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(3S)-1-isobutirilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(1-isobutirilazetidin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(1-propionilazetidin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 N-(1-acetilazetidin-3-il)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-

- carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-propil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(pirimidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofurano-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-[[3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil]-2-metilalaninato de metilo;
- N-(2-aminoetil)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-(2-amino-2-metilpropil)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(cis-3-hidroxiciclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-

- carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1S)-1-metilpropil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1R)-1-metilpropil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(6S)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-6-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(6R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-6-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-metil-2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25

- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-ciclobutil-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-ciclopropiletil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletel)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N,4-diciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-

- carboxamida;
N-terc-butil-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2-oxopropil)-1H-pirazol-5-
carboxamida;
- 5 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida;
3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida;
3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-
10 carboxamida;
3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-etil-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
3-(4-ciano-3-metilfenil)-N,1-diisopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida;
- 15 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-
5-carboxamida;
3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida;
3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida;
3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metil-1H-pirazol-5-
carboxamida;
- 25 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-pirazol-5-

- carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-4-metil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-etil-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-N-isopropil-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N,1-diciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-
 5 carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-bencil-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-bencil-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-bencil-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 10 3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-
 15 carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-N,4-dietil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 20 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 25 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-5-

carboxamida;

1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

5 3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-etil-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-4-metil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;

10 3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-N,4-dietil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-etil-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

15 3-(4-cianofenil)-4-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-etil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida; y

20 3-(4-ciano-3-metilfenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

Los compuestos preferidos adicionales de la invención se seleccionan entre los descritos en los Ejemplos 121 a 134 a continuación en el presente documento, incluyendo las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

En las definiciones anteriores, los grupos alquilo que contienen el número necesario de átomos de carbono, excepto cuando se indique, pueden ser de cadena no ramificada o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alquilo (alcoxi) incluyen metoxi, etoxi, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Las realizaciones (preferidas) de la invención que se han descrito anteriormente pueden combinarse con una o más realizaciones adicionales de tal forma que se proporcionen realizaciones adicionales en las que dos o más variables se definan más específicamente en combinación. Todas estas combinaciones de las realizaciones específicas que se han descrito y definido anteriormente están dentro del alcance de la invención.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluidos en la presente invención incluyen sales, solvatos (incluyendo hidratos), complejos, polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas tautoméricas y variaciones isotópicas de compuestos de fórmula (I). Preferentemente, los derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) comprenden sales o solvatos (incluyendo hidratos) de los compuestos de fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos

que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

- 10 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

- 15 También pueden formarse hemi-sales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemi-sulfato y hemicalcio.

Para una recapitulación de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula
- 20 **(I)** pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:
- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **(I)** con el ácido o base deseados;
 - (ii) eliminando un grupo protector lábil de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula **(I)** o mediante la apertura de anillo
- 25 de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama,

usando el ácido o base deseado; o

- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

5 Estas tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede retirarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado. Por la misma razón, las sales de los profármacos de los compuestos de fórmula (I)
10 pueden prepararse de una manera análoga.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfos a completamente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la
15 temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se da un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio
20 de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan lo suficiente, también pueden mostrar las propiedades de un líquido,
25 pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase,

típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos y sales de la invención también pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto
5 de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es el que define los hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados
10 con iones de metales - véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí por intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están situadas en canales de estructura cristalina
15 en las que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones de metales, las moléculas de agua están unidas al ión de metal.

Cuando el disolvente o el agua están unidos firmemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin
20 embargo, cuando el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos
25 multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al

menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden separarse por cristalización de fusión, por recristalización en disolventes, o moliendo físicamente los componentes juntos - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una recapitulación general de complejos multicomponentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesofórmico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en estado fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que se obtiene de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a compuestos de fórmula **(I)** incluyen referencias a sales, solvatos, complejos

multicomponentes, profármacos, cristales líquidos, etc. de los mismos y solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sales de los mismos, etc.

5 Como se ha indicado anteriormente, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Así, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I), que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo por escisión hidrolítica, cuando se administran en, o sobre, el cuerpo. Dichos
10 derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

15 Pueden producirse profármacos de acuerdo con la invención reemplazando funcionalidades presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

20 Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen
(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol, el éster fosfato del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I) se reemplaza por PO_3H_2 (estos profármacos pueden prepararse por
25 procedimientos descrita en el documento WO 99/33815) y

- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ en la que $R \neq H$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) se reemplazan por alcanoílo (C_1-C_{10}).

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

También se incluyen dentro del alcance de la invención los metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del profármaco. Por lo tanto, dentro del alcance de la invención se prevé que los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) se formen *in vivo*.

Los compuestos de fórmula (I) o derivados definidos en el presente documento que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) o derivado contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. Cuando los isómeros estructurales se interconvierten a través de una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protones en compuestos de fórmula (I) o derivados que contienen, por ejemplo, un grupo imino, esto u oxima, o la así llamada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los

compuestos de fórmula (I) o derivados, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) o derivado contenga un resto ácido o básico, una base o ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diaestereoisómeros convertirse en los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse de forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % en volumen de isopropanol, típicamente del 2 % al 20 %, y del 0

al 5 % en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) al que se ha hecho referencia anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un enantiómero individual.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes cuando se comparan con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (II) o derivados definidos en el presente documento, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales

como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) o derivados definidos en el presente documento, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y medios inmediatos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas gracias a su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en los estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) o derivados definidos en el presente documento pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado que se ha empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de fórmula (I) o sus derivados definidos en el presente documento deben evaluarse para obtener sus propiedades biofarmacéuticas,

tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través de un pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma farmacéutica y vía de administración apropiada para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos (I) y derivados definidos en el presente documento de la invención destinados al uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tacos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse secado por radiofrecuencia o por microondas para este fin.

Los compuestos (I) y derivados de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos o derivados distintos de la invención o en combinación con una o más sustancias (fármacos) terapéuticamente activas distintas (o como cualquier combinación de las mismas).

Los compuestos (I) y derivados de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de COX. De esta manera, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un modulador del receptor de progesterona y uno o más inhibidores de COX como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los inhibidores de COX útiles para combinar con los compuestos de fórmula (I) y derivados de los mismos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

(i) ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno,

- fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, prapoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, ibufenaco,
- 5 isoxepac, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, ácido acetil salicílico, indometacina, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, ketorolaco, azapropazona, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, diflunisal, derivados de podofilotoxina, acetmetacina, droxicam, floctafenina, oxifenbutazona, fenilbutazona, proglumetacina, acetmetacina, fentiazac,
- 10 clidanaco, oxipinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolaco, pirofeno, ácido salicílico, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato, benorilato, fentiazaco, clopinaco, feprazona, isoxicam y ácido 2-fluoro-a-metil[1,1'-bifenil]-4-acético, 4-(nitrooxi)butil éster (véase Wenk, y col., *Europ. J. Pharmacol.* 453:319-324 (2002));
- 15 (ii) meloxicam, (número de registro CAS 71125-38-7; descrito en la Patente de Estados Unidos N° 4.233.299) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) celecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.466.823), valdecoxib
- 20 (Patente de Estados Unidos N° 5.633.272), deracoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.521.207), rofecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.474.995), etoricoxib (Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 98/03484), JTE-522 (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa N° 9052882) o una sal o profármaco farmacéuticamente
- 25 aceptable del mismo;

- (iv) Parecoxib (descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.932.593), que es un profármaco terapéuticamente eficaz del inhibidor selectivo de Cox-2 tricíclico valdecoxib (descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.633.272), en particular parecoxib sódico;
- 5 (v) ABT-963 (descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/24719)
- (vi) Nimesulida (descrita en la Patente de Estados Unidos N° 3.840.597), flosulida (descrita en J. Carter, Exp.Opin.Ther.Patents, 8(1), 21-29 (1997)), NS-398 (descrita en la Patente de Estados Unidos N°
- 10 4.885.367), SD 8381 (descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.034.256), BMS-347070 (descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.180.651), S-2474 (descrita en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 595546) y MK-966 (descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.968.974);
- 15 (vii) darbufelona (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 8381 (Pharmacia, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.034.256), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.180.651), MK-966 (Merck), L-783003 (Merck),
- 20 T-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), ácido 6-dioxo-9H-purin-8-il-cinámico (Glaxo Wellcome) y S-2474 (Shionogi).

Los compuestos de fórmula (II) o derivados, como se definen en el

25 presente documento, de la presente invención pueden administrarse en

combinación con un agente que reduce los niveles de estrógenos, o que antagoniza el receptor de estrógenos. De esta manera, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un compuesto de fórmula (I) o un derivado como se define en el presente documento y uno o más agentes que reducen los niveles de estrógenos, o antagonizan el receptor de estrógenos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de endometriosis.

Los agentes que reducen los niveles de estrógenos incluyen agonistas de la hormona de liberación de gonadotropina (GnRH), antagonistas de GnRH e inhibidores de la síntesis de estrógenos. Los agentes que antagonizan el receptor de estrógenos, es decir, los antagonistas del receptor de estrógenos incluyen anti-estrógenos o agentes que agonizan selectivamente el subtipo beta del receptor de estrógenos (agonistas de ER β).

Los agonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen leuprorelina (Prostap - Wyeth), buserelina (Suprefact - Shire), goserelina (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelina (De-capeptyl - Ipsen), nafarelina (Synarel, Searle), deslorelina (Somagard - Shire) e histrelina/supprelin (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).

Los antagonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen teverelix (también conocido como antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetorelix (Cetrotide - ASTA (Medica), ganirelix (Orgalutran - Organon), ozarelix (Spectrum) y elagolix (Neurocrine Biosciences Inc).

Los anti-estrógenos adecuados para la presente invención incluyen tamoxifeno, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifeno (véase Coombes y col. (1995)

Cancer Res. **55**, 1070-1074), raloxifeno o EM-652 (Labrie, F y col., (2001) J steroid Biochem Mol Biol, **79**, 213).

Los agonistas de ER β adecuados para la presente invención incluyen prinaberel (ERB-041) y ERB-196 (Wyeth).

5 Los inhibidores de la síntesis de estrógenos adecuados para la presente invención incluyen inhibidores de aromatasa. Los ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen Formestano (4-OH androstenodiona), Exemestano, Anastrozol (Arimidex) y Letroxol.

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el
10 presente documento, de la presente invención pueden administrarse en combinación con un ligando alfa-2-delta. De esta manera, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un compuesto de fórmula (I) o un derivado como se define en el presente documento y uno o más ligandos alfa-2-delta, como una preparación
15 combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de endometriosis.

Son ejemplos de ligandos alfa-2-delta para uso en la presente invención los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, desvelados de forma general o específica en el documento US4024175, particularmente gabapentina, en el documento EP641330, particularmente pregabalina, en los documentos US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, particularmente ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, en el documento WO-A-99/31075, particularmente 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-
20
25

ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, en el documento WO-A-99/21824, particularmente ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, en los documentos WO-A-01/90052 y WO-A-01/28978, particularmente ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, en los documentos

5 EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularmente ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metil-octanoico, en el documento WO-A-03/082807, particularmente ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, en el documento WO-A-2004/039367, particularmente ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-fluoro-

10 fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico, ácido (2*S*,4*S*)-4-(2,3-difluoro-bencil)-pirrolidina-2-carboxílico, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina, en los documentos EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881, WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-

15 02/32736 y WO-A-02/28881, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

Los ligandos alfa-2-delta preferidos para uso en la combinación de la presente invención incluyen: gabapentina, pregabalina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4*H*-

20 [1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, (2*S*,4*S*)-4-(3-

25 clorofenoxi)prolina y (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son otros ligandos alfa-2-delta preferidos para uso en la combinación de la presente invención ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y
5 ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ligandos alfa-2-delta particularmente preferidos para uso en la combinación de la presente invención se seleccionan de gabapentina, pregabalina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético,
10 ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son otros ligandos alfa-2-delta preferidos para uso en la combinación de la presente invención gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3*S*,5*R*)-
15 3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido
20 (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico, ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-6-ciclobutil-5-metilhexanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico.

25 Los contenidos de las solicitudes de patente publicadas mencionadas

anteriormente y, en particular, las fórmulas generales del compuesto terapéuticamente activo de fórmula (I) o derivado, como se define en el presente documento, de las reivindicaciones y compuestos ejemplificados del presente documento, se incorporan en su totalidad por referencia.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con uno cualquiera o más de los siguientes

- (i) inhibidor de aromatasa;
- (ii) agonista del receptor de estrógenos;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- 10 (iv) inhibidor de VEGF;
- (v) inhibidor de quinasa;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil transferasa;
- (vii) modulador del receptor de andrógenos;
- (viii) agonistas del receptor de andrógenos;
- 15 (ix) antagonistas del receptor de andrógenos;
- (x) agonista del receptor de prostanoides;
- (xi) antagonista del receptor de prostanoides;
- (xi) inhibidor de la prostaglandina sintetasa;
- (xii) bioflavanoide;
- 20 (xiii) agente alquilante;
- (xiv) modulador de microtúbulos, por ejemplo, estabilizador de microtúbulos;
- (xv) inhibidor de la topoisomerasa I;
- (xvi) inhibidor de metaloproteasa;
- 25 (xvii) modulador de progesterona; o

(xviii) inhibidor de la 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

De esta manera, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un compuesto de fórmula (I) o derivado como se define en el presente documento y uno cualquiera o más de los

5 siguientes

- (i) inhibidor de aromatasa;
- (ii) agonista del receptor de estrógenos;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- 10 (v) inhibidor de quinasa;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil transferasa;
- (vii) modulador del receptor de andrógenos;
- (viii) agonista del receptor de andrógenos;
- (ix) antagonista del receptor de andrógenos;
- 15 (x) agonista del receptor de prostanoides;
- (xi) antagonista del receptor de prostanoides;
- (xi) inhibidor de la prostaglandina sintetasa;
- (xii) bioflavanoide;
- (xiii) agente alquilante;
- 20 (xiv) modulador de microtúbulos, por ejemplo, estabilizador de microtúbulos;
- (xv) inhibidor de la topoisomerasa I;
- (xvi) inhibidor de metaloproteasa;
- (xvii) modulador de progesterona; o
- 25 (xviii) inhibidor de 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de endometriosis o fibromiomas uterinos.

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más potentes, tienen una mayor duración de acción, tienen un intervalo de actividad
5 más amplio, son más estables, tienen menos efectos secundarios o son más selectivos, o tienen otras propiedades más útiles que los compuestos de la técnica.

De esta manera, la invención proporciona:

- 10 (i) un compuesto de fórmula **(I)** o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento;
- 15 (ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **(I)** o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento;
- 20 (iii) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula **(I)** o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 25 (iv) un compuesto de fórmula **(I)** o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o composición del mismo, para uso como un medicamento;
- (v) un compuesto de fórmula **(I)** o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o

profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, para uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría del antagonismo del receptor de progesterona;

- 5 (vi) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o composición del mismo, para uso en el tratamiento de endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomioma), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria
- 10 (incluyendo síntomas de dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico) o síndrome de dolor pélvico crónico;
- (vii) un compuesto como en (vi) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibromiomas uterinos (leiomiomas);
- (viii) el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato (incluyendo
- 15 hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o composición del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo
- 20 síntomas de dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico) o síndrome de dolor pélvico crónico;
- (ix) uso como en (viii) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibromiomas uterinos (leiomiomas);
- (x) un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar
- 25 endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas), menorragia,

- adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico) o síndrome de dolor pélvico crónico que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o composición del mismo;
- 5
- (xi) un procedimiento como en (x) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibromiomas uterinos (leiomiomas);
- 10
- (xii) un compuesto de la fórmula (III), (IV), (V), (VI) o (VII);
- (xiii) una combinación como se describe en el presente documento;
- (xiv) un compuesto, sal, solvato (incluyendo hidrato), profármaco, procedimiento, procedimiento de tratamiento, terapia de combinación, intermedio o composición farmacéutica, sustancialmente como se describe en el presente documento.
- 15

Otros aspectos de la invención serán evidentes por las reivindicaciones.

En general, los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

20

25

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes fácilmente para los expertos en la materia. Pueden
5 encontrarse dichas composiciones y procedimientos para su preparación, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención pueden administrarse por vía oral. La
10 administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas
15 sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones y parches bucales/mucoadhesivos.

20 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más
25 agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden

prepararse formulaciones líquidas por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, desde un sobre.

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas de disolución rápida y disgregación rápida tales como las
5 descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de un 1% en peso a un 80% en peso de la forma
10 farmacéutica, más típicamente de un 5% en peso a un 60% de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, caboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa,
15 celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de un 1% en peso a un 25% en peso, preferentemente de un 5% en peso a un 20% en peso de la forma farmacéutica.

20 Generalmente se usan aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener
25 diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por

pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes
5 tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de un 0,2% en peso a un 5% del peso del comprimido, y los deslizantes pueden constituir de un 0,2% en peso a un 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales
10 como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes
15 saporíferos, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Ciertos comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80% de fármaco, de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0% en peso a aproximadamente un 35% en peso de diluyente, de aproximadamente un 2%
20 en peso a aproximadamente un 10% en peso de disgregante y de aproximadamente un 0,25% en peso a aproximadamente un 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las mezclas o las porciones de
25 mezclas de comprimidos, como alternativa, pueden granularse en húmedo, en

seco o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage
5 Forms: Tablets", Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles típicamente son formas farmacéuticas de película fina, flexibles, solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o son mucoadhesivas y típicamente comprenden un
10 compuesto de fórmula (I) o derivado, como se define en el presente documento, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente para modificar la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

15 El polímero formador de películas puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes,
20 aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para impartir volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan por
25 secado evaporativo de películas acuosas finas aplicadas como un

revestimiento sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, típicamente una revestidora-secadora combinada o por liofilización o aplicación de vacío.

5 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

10 En la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. Pueden encontrarse detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, por Verma y col. (2001). El uso de chicle para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

15 Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, 20 intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

25 Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes

tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más convenientemente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

- 5 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

10

Pueden formularse formulaciones para administración parenteral para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y semisólidos y suspensiones que contienen microesferas de poli-ácido(*dl*-láctico-glicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

15

20

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica en la piel o mucosa. Las formulaciones

25

típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de espolvoreo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, 5 agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la liberación por 10 electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, 15 dirigida y programada.

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se define en el presente documento, de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una 20 partícula componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa la electrohodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor 25 adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano,

o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o prolongación de la liberación del ingrediente activo, uno o más propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de suspensión o polvo seco, el producto de fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la liberación por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como trituración en un molino de chorro en espiral, trituración en molino de chorro de lecho fluidizado, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Pueden formularse cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de forma que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, un base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente esto último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador

usando la electrohodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I) o un derivado como se define en el presente documento, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse saporíferos adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de fórmula (II) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas cuando sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de fórmula (II) o derivados, como se definen en el

presente documento, de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascarado del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención también pueden administrarse por vía vaginal a través de un anillo vaginal. Se describen ejemplos de formulaciones de anillo vaginal en los documentos US 5.972.372; US 6.126.958 y US 6.125.850. El uso del anillo vaginal está sincronizado con el ciclo en el que está administrando el compuesto, incluyendo un ciclo de 28 días. Sin embargo, puede insertarse durante un período de tiempo mayor o menor. Por ejemplo, el anillo puede insertarse en la vagina para permanecer en su sitio durante tres semanas consecutivas. Durante la cuarta semana, el anillo vaginal se retira y tiene lugar la menstruación. La semana siguiente puede insertarse un nuevo anillo y llevarse puesto durante las siguientes tres semanas consecutivas y después retirarse para que se produzca la siguiente menstruación. En un régimen alternativo, el anillo vaginal puede reemplazarse semanalmente durante tres semanas consecutivas, seguido de una semana sin el anillo durante la menstruación. También se prevén regímenes que incluyen ciclos más largos y más cortos.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se consideran generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como complejos

que no son de inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Los más usados comúnmente para estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse
5 ejemplos en las Solicitudes de Patente Internacionales N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que es deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones
10 farmacéuticas, de las que al menos una contiene un compuesto de fórmula (I) o derivado como se define en el presente documento de acuerdo con la invención, pueda combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta manera, el kit de la invención comprende dos o más
15 composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) o derivado como se define en el presente documento de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un envase de papel de aluminio. Un ejemplo de dicho kit es el blíster familiar usado para el
20 envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones distintas a diferentes intervalos de dosificación o para ajustar la dosis de las composiciones distintas entre sí. Para ayudar a la
25 adherencia, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y

puede proporcionarse con un denominado recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total del compuesto de fórmula (I) o derivado, como se define en el presente documento, de la invención típicamente está en el intervalo de <1 mg a 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de <1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir únicamente de <1 a 500 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis individuales o divididas y, a la discreción del médico, puede estar fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento.

Estas dosificaciones se basan en un ser humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyos pesos estén fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Los términos "tratamiento" o "tratar", como se usan en el presente documento, pretenden incluir tanto la prevención como el control, es decir, el tratamiento profiláctico, paliativo y curativo de las afecciones indicadas.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a aliviar los síntomas, eliminar la causa en una base temporal o permanente o prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas. El término "tratamiento" incluye el alivio, eliminación de la causa (en una base temporal o permanente) o la prevención de síntomas y trastornos asociados con endometriosis y/o leiomiomas uterinos. El tratamiento puede ser un pretratamiento así como un tratamiento cuando aparecen los síntomas.

Los compuestos de la presente invención deben ser útiles para el

tratamiento de síntomas ginecológicos de menstruación dolorosa (dismenorrea), coito doloroso (dispareunia), defecación dolorosa (disquecia) o micción dolorosa (disuria) provocada por menstruación, dolor pélvico crónico (síntomas dolorosos constantes o cíclicos presentes durante más de seis meses), pérdida de sangre menstrual excesiva (menorragia), periodos frecuentes (polimenorragia) o periodos infrecuentes o irregulares (oligoamenorrea o amenorrea) que se producen en ausencia de una patología específica (hemorragia uterina disfuncional y/o dismenorrea primaria), o en asociación con endometriosis, adenomiosis, síndrome de ovario poliquístico o fibromiomas uterinos (leiomiomas).

Se pretende que el término tratamiento incluya no sólo el tratamiento de los síntomas de dolor asociados con las afecciones mencionadas anteriormente, sino también la modificación de la propia progresión de la enfermedad, es decir, se consigue un efecto beneficioso clínicamente significativo para los pacientes. La modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación del dolor. Más preferentemente, la modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación del dolor e intervalos prolongados hasta la aparición de los síntomas. Incluso más preferentemente, la modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación del dolor, intervalos prolongados hasta la aparición de los síntomas y reducción de la necesidad de cirugía. Más preferentemente, la modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado una reducción o eliminación del dolor, intervalos prolongados hasta la aparición de los síntomas, una reducción en la necesidad de cirugía, y conservación y/o

mejora de la fertilidad.

Los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la presente invención pueden ensayarse en las pruebas proporcionadas a continuación:

5 **1.0 Ensayo funcional *in vitro* de antagonistas, agonistas y moduladores del receptor de progesterona (PR)**

El ensayo de antagonismo de PR aprovecha la modulación notificada ampliamente de la expresión de la fosfatasa alcalina (AP) en células de carcinoma mamario T47D de mama humana {Beck y col., D. P. (1993). The progesterone antagonist RU486 acquires agonist activity upon stimulation of cAMP signalling pathways. Proc Natl Acad Sci USA 90, 4441-4445; Fensome y col. (2002). New progesterone receptor antagonists: 3,3-disubstituted-5-aryloxindoles. Bioorg Med Chem Lett 12, 3487-3490; Zhang y col., (2002a). 6-Aryl-1,4-dihydro-benzo d 1,3 oxazin-2-ones: a novel class of potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor antagonists. Journal of Medicinal Chemistry 45, 4379-4382; Zhang y col., (2003). Novel 6-aryl-1,4-dihydrobenzo d oxazine-2-thiones as potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13, 1313-1316; Zhang y col., (2002b). Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12, 787-790; Zhang, Z. y col., (2000). In vitro characterization of trimegestone: a new potent and selective progestin. Steroids 65, 637-643}. En presencia de progesterona o agonistas del receptor de progesterona se induce la expresión de AP endógena en células T47D y se

25 inhibe por compuestos que poseen actividad antagonista de PR. En ausencia

de progesterona también se observa alguna actividad agonista como inducción de la actividad de AP. Realizando el ensayo en dos formatos (+/- progesterona (P4)), pueden identificarse compuestos que se comportan como antagonistas, agonistas, agonistas parciales o moduladores de PR con actividad

5 agonista/antagonista mixta.

El equipo necesario para desarrollar células T47D y realizar el ensayo de AP inducido por progesterona se perfila a continuación.

Lista de equipo

- **Placas:**

<i>placas de polipropileno de fondo en v de 96 pocillos</i>	<i>Greiner 651201</i>
<i>placas de polipropileno de 384 pocillos</i>	<i>Matrix 4314</i>
<i>placas con tapa de polipropileno, blancas, de 384 pocillos (tratadas para el cultivo de tejidos)</i>	<i>Greiner 781080-PFI</i>
 - **PlateMate Plus:**
 - *Puntas DART de 0,5 µl a 30 µl* *Matrix 5316*
 - **Analizador LJJ:**
 - **Multidrop: con cabezal estéril** *Thermolabsystems*
 - **Cedex: contador de células AS20** *Innovatis*
- 10
- 15

Equipo de laboratorio general

- 5
- Pipetas que varían de 2 µl a 5000 µl
 - tubos de centrifuga de 50 ml y 15 ml
 - campana de flujo laminar de Clase II
 - Congelador -80 °C

Los materiales necesarios para cultivar las células T47D y realizar el ensayo de AP inducido por progesterona se indican en la **Tabla 1**.

Reactivo	Proveedor	Nº de catálogo
Células de carcinoma mamario humano T47D	Colecciones americanas de cultivos de tejidos; http://www.atcc.org/	HTB-133
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Sigma	D2650
Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)	Gibco	21969-035
DMEM sin rojo de fenol	Gibco	31053-028
L-Glutamina, 200 mM	Gibco	
Suero bovino fetal purificado con carbón vegetal (CS-FCS)	Globepharm	HYC-001-325B (lote. APD21146)
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	Gibco	14190-094
Suero bovino fetal (FBS)	PAA	A15-245
Reactivo Emerald II listo para el uso TROPIX CSPD	Applied Biosystems	CD100RY

Progesterona (P4)	Sigma	P-6149
Pluronic-F127	Molecular Probes	P6867
RU486 (Mifepristona)	Sigma	M-8046

Tabla 1.

Medio de crecimiento: DMEM + Rojo (21969-035)
50 ml de FCS (10%)
glutamina 6 ml (2 mM)

5

Medio de ensayo: DMEM - Rojo (31053-028)
25 ml de FCS purificado con carbón vegetal (5%)
6 ml de glutamina (2 mM)

10 En resumen, se cultivan células T47D por propagación en DMEM con rojo de fenol + FCS al 10% + glutamina 2 mM a 37°C/5% de CO₂. A un 70-80% de confluencia, se cambia el medio por DMEM sin rojo de fenol + CS-FCS al 5% (medio de ensayo). Las células se incuban durante una noche en medio de ensayo y después se recogen y se congelan en medio de ensayo que contiene

15 DMSO al 10% a 1,5e7 células/ml en alícuotas de 2 ml usando un Planer e inmediatamente se almacenan en nitrógeno líquido. Los viales se retiran del almacenamiento en nitrógeno líquido e inmediatamente se descongelan en un baño de agua a 37°C. La suspensión celular se añade gota a gota a 20 ml de medio de ensayo, después el tubo se centrifuga a 1000 rpm durante 4 minutos,

20 el sobrenadante se desecha y el sedimento se resuspende en 20 ml de medio de ensayo. Las células T47D después se cultivan a 8750 células/pocillo en 35 µl de medio de ensayo en suficientes placas TC sólidas de 384 pocillos blancas

para el ensayo. Para el ensayo de formato de agonista se añaden a cada pocillo 10 µl más de medio de ensayo. Estas placas después se cultivan durante 3-6 horas a 37°C/5% de CO₂ antes de la adición de compuesto.

Preparación de sustancias de ensayo

- 5
- Las sustancias de ensayo se preparan en DMSO al 100% a concentraciones semilogarítmicas de 4 mM en placas de 384 pocillos a 5 µl/pocillo (denominadas en este documento "**placas abuelas**"). La progesterona se lleva a 100 µM en etanol y PBS (es decir, se añade 1 ml de etanol a la progesterona inicialmente para ayudar a la disolución) y se
- 10
- almacena en alícuotas de 0,5-1 ml a -20°C.

Tampón

Diluyente

PBS + Pluronic F1267 al 0,05%

PBS+ DMSO al 2,5% + Pluronic F1267 al 0,05%

- 15
- Usando un Multidrop (Thermolabsystems), se añaden 60 µl/pocillo de tampón a una placa de 384 pocillos - esta será la "**placa madre**". Añadir 45 µl/pocillo de tampón a la placa abuela usando el Multidrop (= dilución de DMSO al 10% 400 µM). Mezclar y centrifugar para eliminar las burbujas de aire.

- 20
- Se toman 20 µl de la placa abuela (DMSO al 10% 400 µM) y se añaden a la placa madre (= DMSO al 2,5% 100 µM). Se mezcla y se centrifuga para eliminar las burbujas de aire.

Preparación de Max/min:

- 25
- Los Max & Min se preparan como se indica a continuación en tubos Falcon y después se transfieren 100 µl a los pocillos apropiados de una placa de 384 pocillos:

- Max de Agonista: (bloque relleno en mapa de placas) progesterona 10 μ M (FAC 1 μ M)**
- 500 μ l de progesterona 100 μ M
 - 4,5 ml de diluyente
- 5 **Min de Agonista: (patrón de comprobación en mapa de placas) Diluyente**
- Diluyente
- Max de Antagonista: (bloque relleno en mapa de placas) Diluyente**
- Diluyente
- 10 **Min de Antagonista: (patrón de comprobación en mapa de placas) RU-486 1 μ M (FAC 0,1 μ M)**
- 50 μ l de RU-486 0,2 mM
 - 10 ml de diluyente
- Adición de sustancia de ensayo a placas de células**
- 15
- Se usó el PlateMate Plus para añadir 5 μ l de MAX/MIN a placas de células
 - Después se añaden 5 μ l de sustancias de ensayo desde la placa madre (después de retirar las puntas PlateMate max/min: columnas 1 y 24)
- Véase la **Figura 1** mostrada más adelante.
- 20 **Adición de agonista (progesterona FAC 5 nM) sólo para el formato de antagonista**
- Se prepara progesterona 25 nM en medio de ensayo a partir de una solución madre de 100 μ M (12,5 μ l de progesterona / 50 ml de medio), de la cual se transfieren 10 μ l por pocillo a la placa de ensayo usando el PlateMate
- 25 Plus (que ya contiene células y compuesto).

Las placas de células se incuban a 37°C, con un 5% de CO₂ durante una noche (al menos 16 horas).

Después:

- 5 • Retirar el medio golpeando suavemente las placas de células y drenar con un pañuelo de papel
- Lavar con 40 µl de PBS/pocillo
- Eliminar el PBS golpeando suavemente, drenar con pañuelo de papel
- Congelar durante 15 minutos en un congelador a -80°C
- Descongelar en un incubador de cultivo de tejidos (15 minutos)
- 10 • Congelar 15 minutos en un congelador a -80°C (puede almacenarse durante al menos una semana sin degradación de la señal)
- Descongelar en un incubador de cultivo de tejido durante 5 minutos y eliminar la humedad de las placas
- Añadir 10 µl/pocillo de reactivo Emerald II listo para el uso TROPIX
- 15 CSPD usando el Multidrop
- Incubar 1 hora en papel de aluminio a temperatura ambiente
- Leer en un contador de luminiscencia LJJ Analyst

En el formato de agonista, se consigue un ajuste sigmoideo de los resultados expresados como inducción de fosfatasa alcalina (% de respuesta máxima de progesterona) por las sustancias de ensayo y se determina un valor de CE₅₀. En el formato de antagonista, los resultados se expresan como inhibición de fosfatasa alcalina por los compuestos de ensayo y se determina un valor de CI₅₀.

% de inhibición

- 25 • Se calcula el mínimo medio y se resta de todas las demás lecturas

- Se calcula el máximo medio y se calcula el % de inhibición, es decir, $\text{lectura}/X \times 100 = \% \text{ de respuesta (R)}$ y $100 - R = \% \text{ de inhibición}$.

El valor de CE_{50} se define como la concentración de fármaco necesaria para producir una inducción del 50% de la actividad de AP en comparación con progesterona 5 nM sola. Las sustancias de ensayo con agonismo completo consiguen un 100% de la respuesta de progesterona, mientras que los agonistas parciales inducen la actividad de AP a un nivel que es submáximo con respecto al inducido por progesterona. En el formato de antagonista, el valor de CI_{50} se define como la concentración de fármaco necesaria para producir una inhibición del 50% de la actividad de AP en comparación con progesterona 5 nM sola.

El cálculo de K_i se realizó sobre los datos de CI_{50} resultantes usando la ecuación de Cheng-Prusoff. En los ensayos de unión la concentración de antagonista necesaria para desplazar el 50% de un ligando radiomarcado de una preparación de receptor se mide como CI_{50} . Depende de la concentración de ligando radiomarcado y, como tal, se convierte en K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff mostrada a continuación. El valor de K_i es una estimación de la concentración de antagonista a la que están ocupados el 50% de los receptores.

$$K_i = CI_{50} / 1 + (L/K_d)$$

L = concentración de ligando

K_d = constante de disociación de equilibrio para el ligando

La ecuación de Cheng-Prusoff usada en los ensayos de unión con frecuencia se usa para calcular un valor de K_i derivado de la CI_{50} para ensayos funcionales sustituyendo L por la concentración de agonista (A) y la K_d por el

valor de CE_{50} de agonista.

$$K_i = CI_{50} / 1 + (A/CE_{50})$$

A = concentración de agonista

$$CE_{50} = CE_{50} \text{ de agonista}$$

Para los fines de las sustancias ejemplificadas en el presente documento, los valores de K_i son menores de 5 μM . En una realización preferida, el valor de K_i es menor de 500 nM. En una realización más preferida, el valor de K_i es menor de 50 nM.

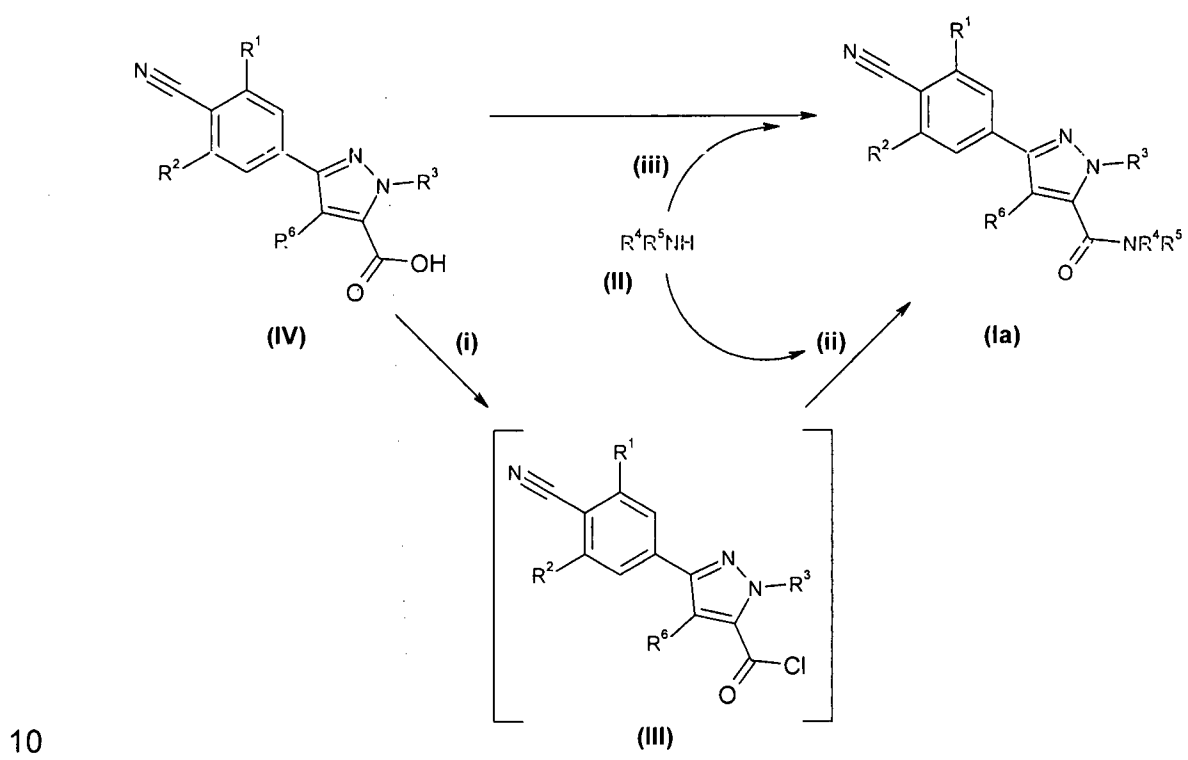
Las rutas proporcionadas a continuación, incluyendo las mencionadas en los Ejemplos y Preparaciones, ilustran procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula (I) y ciertos derivados de los mismos. El experto en la materia apreciará que los compuestos de fórmula (I) o derivados, como se definen en el presente documento, de la invención, e intermedios de los mismos, pueden prepararse por procedimientos distintos de los descritos específicamente en el presente documento, por ejemplo, por adaptación de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo por procedimientos conocidos en la técnica. Son pautas adecuadas para la síntesis, interconversiones de grupos funcionales, uso de grupos protectores etc., por ejemplo:

"Comprehensive Organic Transformations" por RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" por J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" por S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" por S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" por RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y "Protecting

Groups" por PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); y cualquier versión actualizada de dichos trabajos convencionales.

La presente invención también incluye uno cualquiera o más de esos procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) o derivados como se definen en el presente documento, además de cualquier nuevo intermedio usado en el presente documento.

En los siguientes procedimientos generales, los sustituyentes son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) o un derivado como se define en el presente documento a menos que se indique otra cosa.



Esquema 1

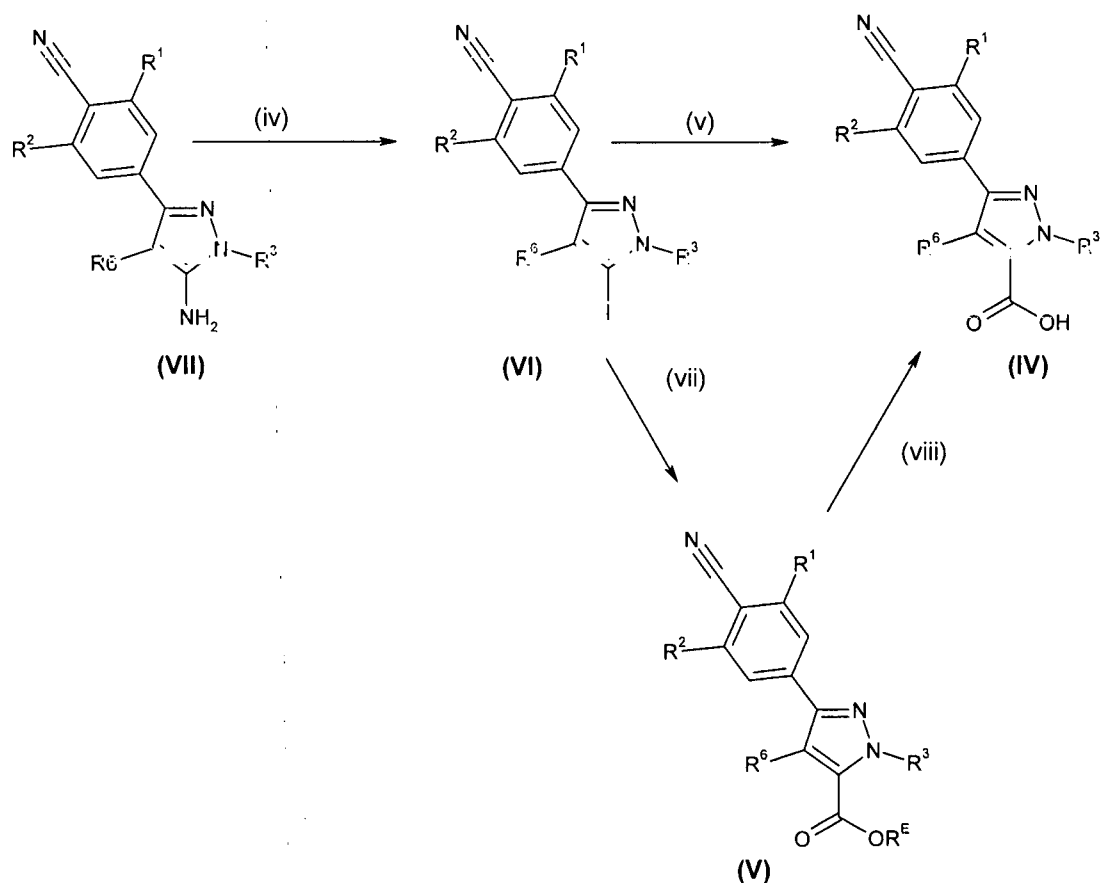
Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (III) y formula (II) por acilación *in situ* en presencia de una base adecuada, tal como piridina o trietilamina (etapa (ii)). Las condiciones

típicas comprenden el uso de 1 a 2 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (II), de 1 a 5 equivalentes molares de piridina, en un disolvente orgánico, a una temperatura de -20 a 80 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,2 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (II) y 2
5 equivalentes molares de trietilamina en 2-metiltetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV) por formación de cloruro de ácido con un reactivo adecuado, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo (etapa (i)). Las
10 condiciones típicas comprenden un exceso de cloruro de tionilo a una temperatura de 20 a 80 °C. Las condiciones preferidas comprenden un exceso de cloruro de tionilo a una temperatura de 80 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV) y fórmula (II) por acoplamiento de
15 amida en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, 1-hidroxibenzotriazol hidrato, 1,1'-carbonildiimidazol o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y una base adecuada, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente orgánico (etapa (iii)). Las condiciones típicas comprenden el uso de
20 1 a 3 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (II), de 1 a 3 equivalentes molares de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio y de 1 a 5 equivalentes molares de piridina, en 2-metiltetrahidrofurano, a una temperatura de 0 °C a 80 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,3 equivalentes molares de un compuesto de fórmula
25 (II), 2 equivalentes molares de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-

N,N,N',N'-tetrametiluronio y 3 equivalentes molares de piridina, en 2-metiltetrahydrofurano, a una temperatura de 80 °C.



Esquema 2

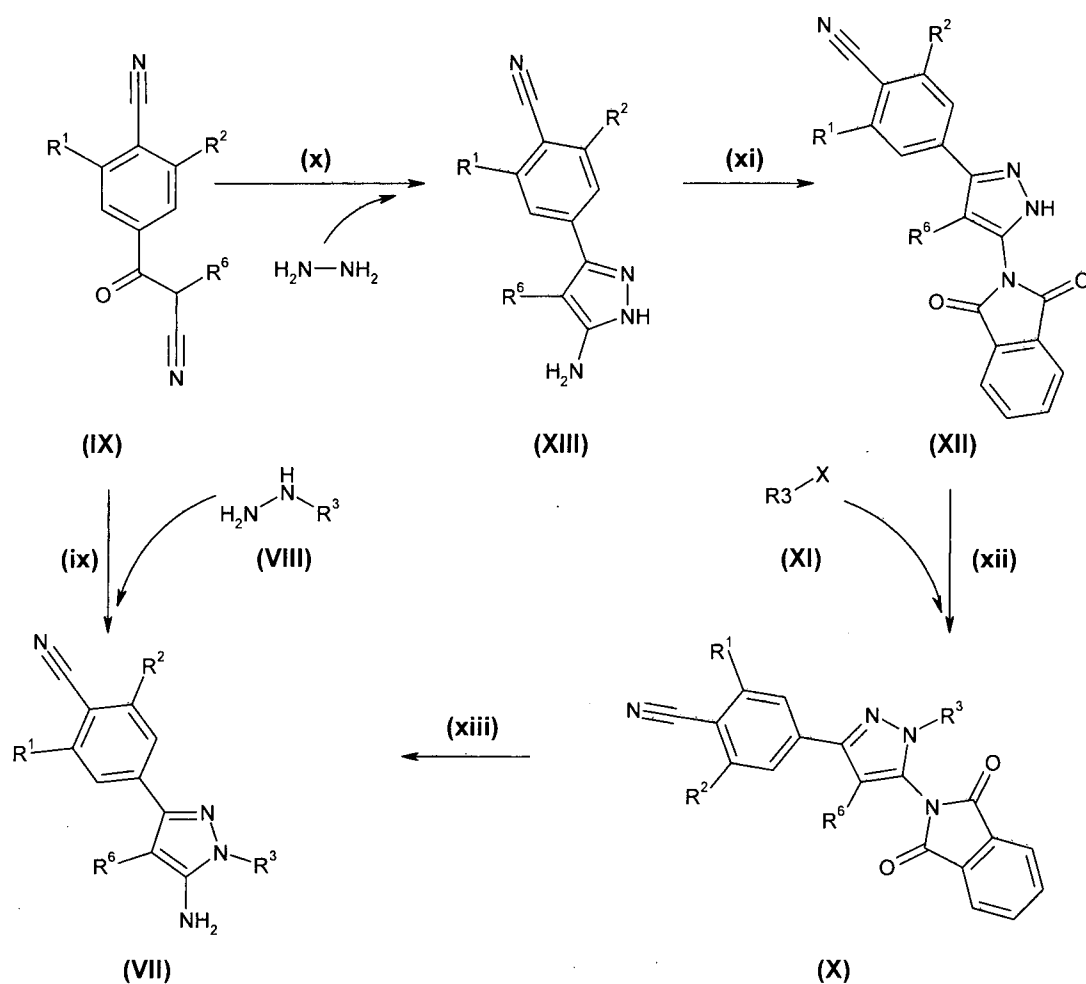
- 5 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VI) mediante carboxilación sobre dióxido de carbono en presencia de una base adecuada, tal como n-butil litio, *sec*-butil litio o *tert*-butil litio (etapa (v)). Las condiciones típicas comprenden el uso de un exceso de dióxido de carbono en presencia de 1 a 3 equivalentes molares de n-butil litio, en un disolvente orgánico, a una temperatura de -100 a 20 °C. Las condiciones preferidas comprenden el uso de un exceso de dióxido de carbono en presencia de 1,5 equivalentes molares de n-butil litio, en tetrahydrofurano, a
- 10

una temperatura de -78 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (V) (en la que R^E es un grupo de formación de éster adecuado, por ejemplo alquilo C₁₋₁₀, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo y nitro, o fenilmetilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo y nitro) por hidrólisis con una base adecuada tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio (etapa (viii)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 5 equivalentes molares de hidróxido sódico en un disolvente prótico adecuado y agua, a una temperatura de 20 a 100 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,5 equivalentes molares de hidróxido sódico en una mezcla de agua/metanol a una temperatura de 100 °C.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VI) mediante carbonilación con una fuente de monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuado y una base, usando un alcohol adecuado como disolvente (etapa (vii)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 0,01 a 0,20 equivalentes molares de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y de 1 a 5 equivalentes molares de trietilamina, en metanol, cargados a entre 15 y 300 psi (103 a 2070 kPa) sobre monóxido de carbono, a una temperatura de 20 a 150 °C. Las condiciones preferidas comprenden el uso de 0,05 equivalentes molares de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y 2 equivalentes molares de trietilamina, en metanol, cargados a 100 psi (690 kPa) sobre monóxido de carbono, a una temperatura de 100 °C.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VII) por una reacción de Sandmeyer con un reactivo adecuado, tal como nitrito de ^tbutilo, nitrito de isoamilo o un nitrito sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético o ácido sulfúrico concentrado, y en presencia de una fuente de yoduro adecuada, tal como yoduro potásico, yoduro de cobre o diyodometano. Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 5 equivalentes molares de nitrito de ^tbutilo en presencia de 1 a 10 equivalentes molares de ácido acético y de 1 a 5 equivalentes molares de yoduro potásico, en un disolvente adecuado, a una temperatura de -40 a 80 °C. Las condiciones preferidas comprenden 2,5 equivalentes molares de nitrito de ^tbutilo en presencia de 3 equivalentes molares de ácido acético y 2,5 equivalentes molares de yoduro potásico, en acetonitrilo y agua, a temperatura ambiente.



Esquema 3

(en el que X es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, yodo, bromo, metanosulfonilo o tosilo).

- 5 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VIII) y formula (IX) mediante la formación de un anillo pirazol en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, y un ácido, tal como ácido acético, con o sin una cantidad catalítica de un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente
- 10 orgánico adecuado (etapa (ix)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 10 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (VIII), de 1 a 20

equivalentes molares de diisopropiletilamina, de 6 a 60 equivalentes molares de ácido acético, en etanol, de 0 °C a 78 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,1 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (VIII), 2 equivalentes molares de diisopropiletilamina, y 6 equivalentes molares de ácido acético, en etanol a 60 °C.

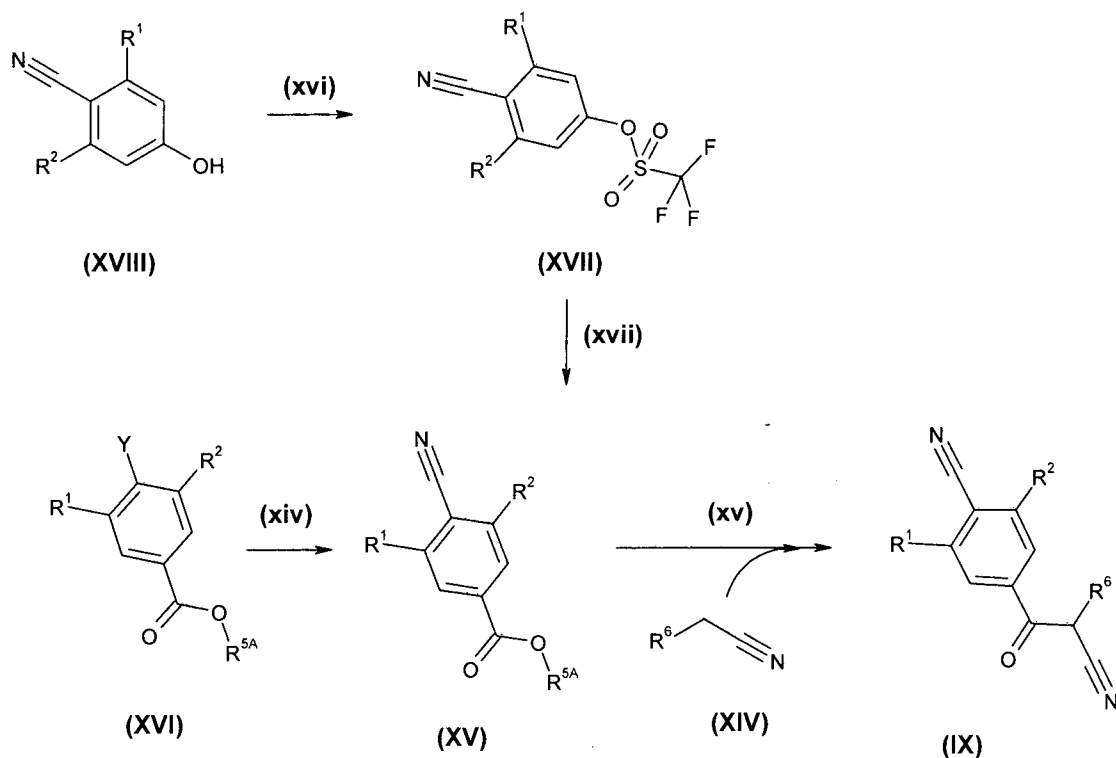
Como alternativa, los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (X) por desprotección en presencia de un reactivo de hidrazina adecuado, tal como hidrazina hidrato o metilhidrazina, en un disolvente orgánico adecuado (etapa (xiii)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 5 equivalentes molares de metilhidrazina, en tetrahidrofurano, de -20 °C a 67 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1 molar equivalente de metilhidrazina, en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XI) y fórmula (XII) por alquilación en presencia de una base adecuada (tal como carbonato potásico, carbonato sódico, *tert* butóxido potásico o hidruro sódico) en un disolvente orgánico adecuado (etapa (xii)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 3 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (XI), y de 1 a 5 equivalentes molares de carbonato potásico, en acetonitrilo, de 0 a 82 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,1 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (XI), y 3 equivalentes molares de carbonato potásico, en acetonitrilo, a 80 °C.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XIII), por protección, usando anhídrido ftálico en un disolvente orgánico adecuado (etapa (xi)). Las condiciones típicas comprenden

el uso de 1 a 3 equivalentes molares de anhídrido ftálico, en 1,4-dioxano, de -20 °C a 100 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,14 equivalentes molares de anhídrido ftálico, en 1,4-dioxano, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IX) e hidrazina por formación de pirazol en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico (etapa (x)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 3 equivalentes molares de hidrazina hidrato, y de 0,01 a 0,2 equivalentes molares de ácido trifluoroacético, en etanol, de -20 °C a 78 °C. Las condiciones preferidas comprenden el uso de 1,1 equivalentes molares de hidrazina hidrato y ácido trifluoroacético al 10 %, en etanol, a temperatura ambiente.



Esquema 4

(en el que Y es un haluro o triflato adecuado y R^{5A} es un grupo de formación de

éster adecuado, por ejemplo alquilo C₁₋₁₀, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo y nitro, o fenilmetilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo y nitro).

Los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVIII) son compuestos conocidos.

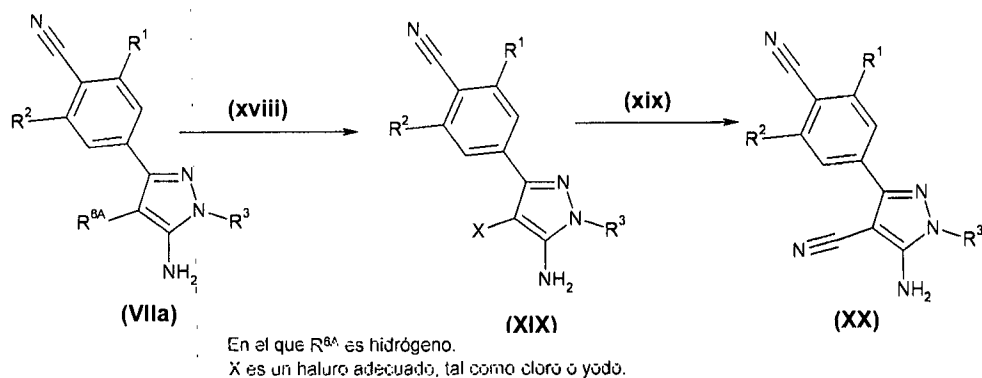
Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XIV) y (XV) por formación de α -ciano-cetona en presencia de una base, tal como diisopropilamida de litio, *tert* butóxido potásico o hidruro sódico, en un disolvente orgánico (etapa (xv)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 3 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (XIV) y de 1 a 3 equivalentes molares de diisopropilamida de litio, en tetrahidrofurano, de -100 °C a 25 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1 equivalente molar de un compuesto de fórmula (XIV) y 1,5 equivalentes molares de diisopropilamida de litio, en tetrahidrofurano a -78 °C.

Los compuestos de fórmula (XV) son compuestos conocidos y pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XVI) por cianación con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, en un disolvente orgánico adecuado (etapa (xiv)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 0,5 a 2 equivalentes molares de cianuro de cinc, de 0,01 a 0,2 equivalentes molares de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio y de 0,02 a 0,3 equivalentes molares de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en dimetilformamida, de 25 °C a 153 °C. Las condiciones preferidas comprenden 0,6 equivalentes molares de cianuro de

cinc, 0,1 equivalentes molares de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio y 0,2 equivalentes molares de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en dimetilformamida, a 153 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **(XV)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(XVII)** mediante carbonilación con una fuente de monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuado y una base, usando un alcohol adecuado como disolvente (etapa **(xvii)**). Las condiciones típicas comprenden el uso de 0,01 a 0,20 equivalentes molares de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y de 1 a 5 equivalentes de trietilamina, en metanol, cargados a entre 15 y 300 psi (103 a 2070 kPa) sobre monóxido de carbono, a una temperatura de 20 a 150 °C. Las condiciones preferidas comprenden 0,05 equivalentes molares de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y 2 equivalentes molares de trietilamina, en metanol, cargados a 100 psi (690 kPa) sobre monóxido de carbono, a una temperatura de 100 °C.

Los compuestos de fórmula **(XVII)** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **(XVIII)** por triflación con un agente adecuado, tal como trifluorometanosulfónico anhídrido, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o piridina (etapa **(xvi)**). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 2 equivalentes molares de trifluorometanosulfónico anhídrido y de 1 a 5 equivalentes molares de base, en un disolvente orgánico, a una temperatura de -78 °C a 0 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,2 equivalentes molares de trifluorometanosulfónico anhídrido y 2 equivalentes molares de trietilamina, en diclorometano a -15 °C.



Esquema 5

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XIX) por cianación con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, en un disolvente orgánico adecuado (etapa (xix)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 0,5 a 2 equivalentes molares de cianuro de cinc, de 0,01 a 0,2 equivalentes molares de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio y de 0,02 a 0,3 equivalentes molares de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en dimetilformamida, a una temperatura de 25 °C a 153 °C. Las condiciones preferidas comprenden 0,6 equivalentes molares de cianuro de cinc, 0,1 equivalentes molares tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio y 0,2 equivalentes molares de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en dimetilformamida, a 153 °C.

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (VIIa) por halogenación con un reactivo adecuado, tal como N-yodosuccimida (etapa (xviii)). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 2 equivalentes molares de N-yodosuccimida en un disolvente orgánico, a una temperatura de 20 a 100 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,2 equivalentes molares de N-yodosuccimida en acetonitrilo a 82

°C.

Como alternativa, cuando X es cloruro, los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (VIIa) por halogenación con un reactivo adecuado, tal como cloruro potásico, en presencia de Oxone[®] (marca registrada) (peroximonosulfato potásico). Las condiciones típicas comprenden el uso de 1 a 2 equivalentes molares de cloruro potásico y de 1 a 2 equivalentes molares de Oxone[®] en un disolvente orgánico, a una temperatura de 0 a 80 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1,1 equivalentes molares de cloruro potásico y 1,1 equivalentes molares de Oxone[®] en acetonitrilo a 20 °C.

Las Preparaciones y Ejemplos que se indican a continuación ilustran la invención pero no limitan la invención en ningún modo. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando placas de gel de sílice Merck 60 (9385). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice Merck 60 (5729). "R_f" representa la distancia recorrida por un compuesto dividido por la distancia recorrida por el disolvente desde una placa de TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir. La RMN se realizó usando un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova 400 MHz o un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. La espectroscopia de masas se realizó usando un espectrómetro de masas por electronebulización de un solo cuadrupolo Finnigan Navigator o un espectrómetro de masas de IQPA Finnigan aQa.

Cuando se indica que los compuestos se prepararon de la manera que

se describe para una Preparación o Ejemplo anterior, el experto en la materia apreciará que los tiempos de reacción, número de equivalentes de reactivos y temperaturas de la reacción pueden modificarse para cada reacción específica, y que, sin embargo, puede ser necesario o deseable emplear condiciones de

5 tratamiento o purificación diferentes.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

IQPA	espectro de masas por ionización química a presión atmosférica
CDCl_3	cloroformo deuterado
CD_3OD	metanol deuterado
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	dimetilsulfóxido deuterado
δ	desplazamiento químico
d	doblete
g	gramos
IQEN	ionización por electronebulización
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
EMBR	espectro de masas de baja resolución
M	molar
m	multiplete
mg	miligramos
MHz	mega hertzios
min	minutos
ml	mililitros

μl	microlitros
mm	milímetros
mmol	milimoles
mol	moles
EM	espectrometría de masas
m/z	pico del espectro de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
c	cuadruplete
Tr	Tiempo de retención
s	singlete
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético

Cuando se han analizado los compuestos de forma individual por CLEM, se han usado seis procedimientos. Estos se ilustran a continuación.

Sistema 1 - Realización básica de 6 minutos:

- 5 A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua
B: hidróxido de amonio al 0,1 % en acetonitrilo
Columna: C18 phase Fortis 50 x 4,6 mm con un tamaño de partículas de 5 micrómetros
Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 1 ml/min
- 10 UV: DAD de 210 nm-450 nm
Temperatura: 50 °C

Sistema 2 - Realización ácida de 2 minutos:

A: ácido fórmico al 0,1 % en agua

B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

Columna: C18 phase Fortis Pace 20 x 2,1 mm con un tamaño de partículas de 3 micrómetros

Gradiente: 70-2 % de A durante 1,8 min, 0,2 min de mantenimiento, 1,8 ml/min

5 UV: DAD de 210 nm-450 nm

Temperatura: 75°C

Sistema 3 - Espec. de masas:

IQEN: EM

Realización de 1 minuto de un disolvente de amoniaco 20 mM

10 **Sistema 4 - Realización ácida de 6 minutos:**

A: ácido fórmico al 0,1 % en agua

B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

Columna: C18 phase Phenomenex Luna 50 x 4,6 mm con un tamaño de partículas de 5 micrómetros

15 Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 1 ml/min

UV: DAD de 210 nm-450 nm

Temperatura: 50 °C

Sistema 5 - Realización ácida de 5 minutos:

A: TFA al 0,0375 % en agua

20 B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo

Columna: Ymc ODS-AQ 50 mm x 2 mm con un tamaño de partículas de 5 micrómetros

Gradiente: 90-10 % de A durante 4,7 min, 1 min de mantenimiento, 0,8 ml/min

Temperatura: 50 °C

Sistema 6 - Realización ácida de 5 minutos:

A: TFA al 0,0375 % en agua

B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo

Columna: Ymc ODS-AQ 50 mm x 2 mm con un tamaño de partículas de 5 micrómetros

Gradiente: 99-0 % de A durante 4,7 min, 1 min de mantenimiento, 0,8 ml/min

Temperatura: 50 °C

Modelo de Espectrómetro de Masas: Agilent 1956A

Modo de Ionización: IPA-EN

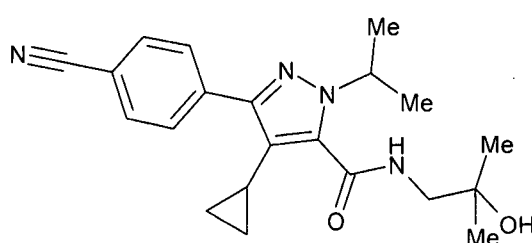
10 Polaridad: Positiva

Cuando se han purificado los compuestos de forma individual por cromatografía líquida de alta resolución, a menos que se indique otra cosa, se usaron uno de dos procedimientos, y estos se muestran a continuación.

	Procedimiento a	Procedimiento b
Columna	Sunfire C18 4,6 x 50 mm de di	Xterra 4,6 x 50 mm de di
Temperatura	Ambiente	Ambiente
Fase Móvil A	ácido fórmico al 0,05 % en	amoniacal al 0,05 % en
	agua	agua
Fase Móvil B	ácido fórmico al 0,05 % en	amoniacal al 0,05 % en
	acetonitrilo	acetonitrilo
Gradiente - Inicial	5 % de B	5 % de B
Tiempo 0 min	5 % de B	5 % de B
Tiempo 3 min	98 % de B	98 % de B
Tiempo 4 min	98 % de B	98 % de B

Tiempo 4,1 min	5 % de B	5 % de B
Tiempo 5 min	5 % de B	5 % de B
Caudal	1,5 ml/min	1,5 ml/min
Volumen de inyección	5 μ l	5 μ l

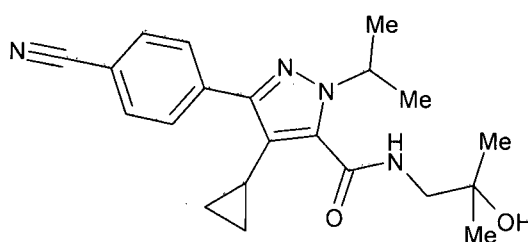
Ejemplo 1: 3-(4-Ciano-fenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



- 5 Se añadió cloruro de tionilo (20 ml) al compuesto descrito en la **Preparación 5** (2,50 g, 8,47 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después se evaporó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 50 ml), dando una goma. A la mezcla en bruto se le añadió 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) seguido de trietilamina (2,36 ml, 17 mmol) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (907 mg, 10,2 mmol). Después, esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se inactivó sobre una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % p/v de ácido cítrico (20 ml) y se evaporó a presión reducida, dando una goma. Esta goma se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,32 g, 75 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,40 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,55
- 10
- 15

(d, 6H), 1,80 (m, 1H), 3,50 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,80 (d, 1H). T_r de CLEM = 3,02 min EM por IQPA m/z 367 $[MH]^+$.

Ejemplo 1A: 3-(4-Ciano-fenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



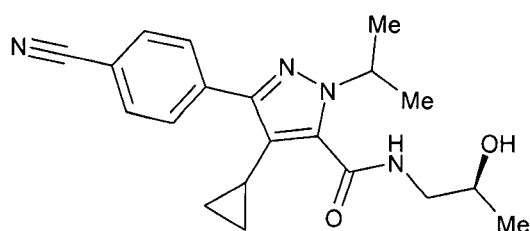
5

Se añadió cloruro de tionilo (16,6 ml, 203 mmol) al compuesto descrito en la **Preparación 72** (60 g, 203 mmol) en una solución en acetato de isopropilo (600 ml). Esta mezcla se agitó a 70°C durante 3,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, a esta mezcla se le añadió lentamente trietilamina (62,3 ml, 447 mmol) seguido de una solución de 1-amino-2-metil-propan-2-ol (21,7 mg, 244 mmol) en acetato de isopropilo (200 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después se diluyó con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (600 ml), agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1700 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido potásico (1,0 M, 3 x 200 ml), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida, dando un sólido de color pardo. Este sólido se recrystalizó en acetonitrilo:agua (9:1, 660 ml), proporcionando un sólido que se retiró por filtración, se aclaró con agua (70 ml) y se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 g, 56 %). (2,32 g, 75 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,40 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,35 (s 6H), 1,55 (d, 6H), 1,80 (m, 1H), 3,50 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,80 (d, 1H). T_r

20

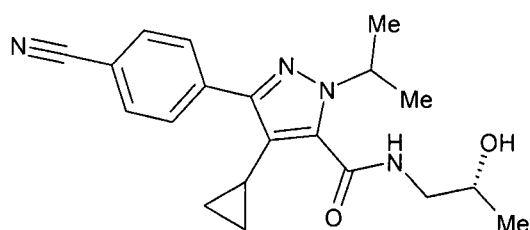
de CLEM = 3,02 min EM por IQPA m/z 367 $[MH]^+$.

Ejemplo 2: 3-(4-Ciano-fenil)-4-ciclopropil-N-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



5 Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (S)-(+)-1-amino-2-propanol, y por purificación usando cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 50 % en pentano, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (67 mg, 14 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,40 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,80 (m, 1H),
10 3,30 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H). EM por IQEN m/z 353 $[MH]^+$.

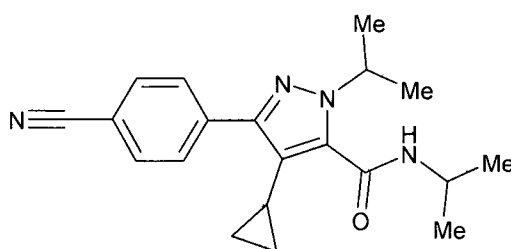
Ejemplo 3: 3-(4-Ciano-fenil)-4-ciclopropil-N-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



15 Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (R)-(+)-1-amino-2-propanol, y por purificación usando cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 50 % en pentano, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (79 mg, 17 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,40 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,80 (m, 1H),

3,30 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H). EM por IQPA m/z 353 [MH]⁺.

Ejemplo 4: 3-(4-Ciano-fenil)-4-ciclopropil-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

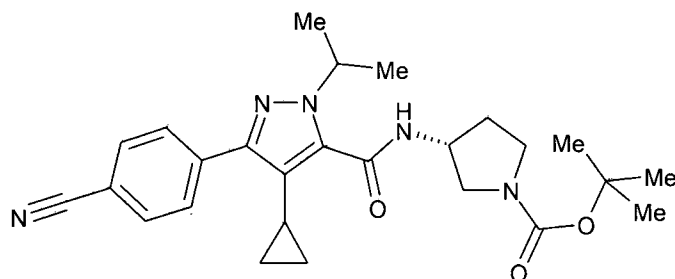


5

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando isopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (186 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,40 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,50 (d, 6H), 1,80 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H). EM por IQPA m/z 337 [MH]⁺.

10

Ejemplo 5: (3R)-3-({[3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

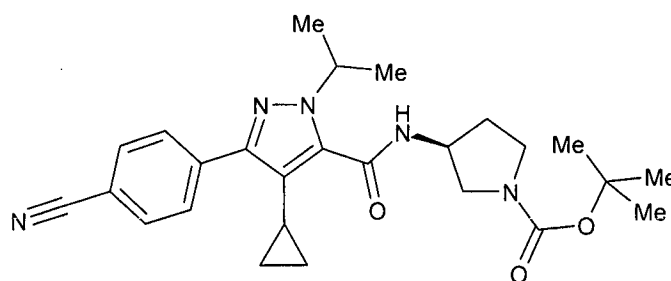


Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (642 mg, 1,69 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 5** (250 mg, 0,85 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (5 ml) seguido de piridina (0,21 ml, 2,54 mmol) y (*R*)-(+)-N-Boc-3-aminopirrolidina (0,19 ml, 1,10 mmol). Esta mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora y después

15

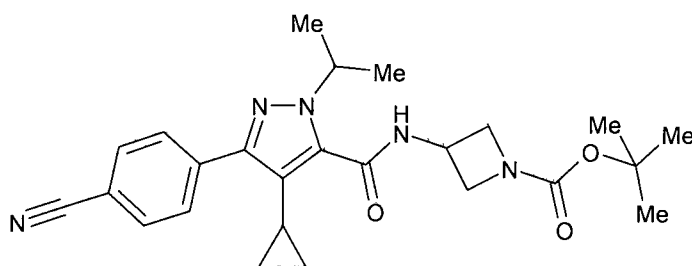
se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, dando una goma. Este residuo en bruto se repartió entre una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (10 ml) y diclorometano (5 ml). La fase orgánica se lavó con un ácido cítrico acuoso al 10 % p/v (10 ml) y se evaporó a presión reducida, dando un sólido (321 mg, 82 %).
 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,45 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,50 (d, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,05-2,40 (m, 2H), 3,40 -3,80 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (m, 2H). EM por IQPA m/z 464 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 6: (3*S*)-3-([3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
 10



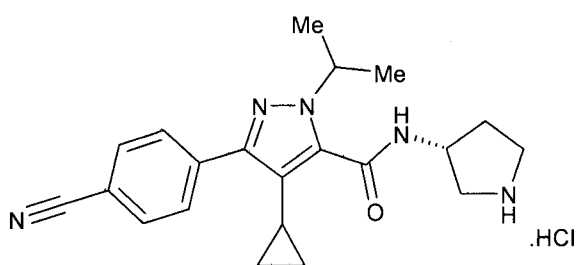
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 5**, pero usando (S)-(+)-N-Boc-3-aminopirrolidina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (343 mg, 88 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,45 (m, 2H),
 15 1,00 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,50 (d, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,05-2,40 (m, 2H), 3,40 -3,80 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (m, 2H). EM por IQPA m/z 464 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 7: 3-({[3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



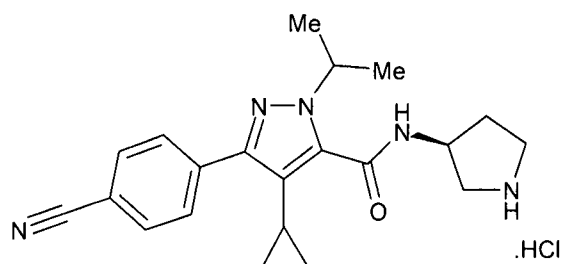
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 5**, pero
5 usando 3-amino-1-N-boc-azetidina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (224 mg, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,45 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,50 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (m, 2H). EM por IQPA m/z 450 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 8:** Clorhidrato de 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



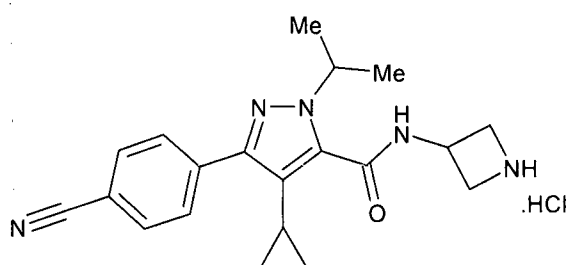
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 19**,
pero usando el compuesto descrito en el **Ejemplo 5**, se preparó el compuesto
15 del título en forma de un sólido (205 mg, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,30 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,05 (d, 2H). EM por IQPA m/z 364 [MH]⁺.

Ejemplo 9: Clorhidrato de 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



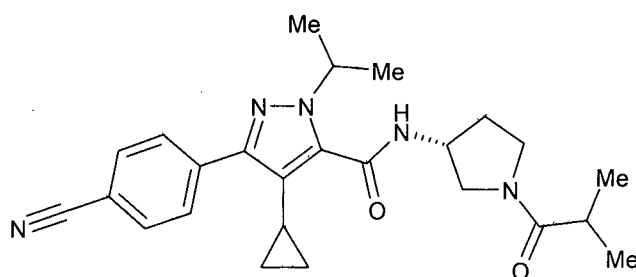
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 19**, pero usando el compuesto descrito en el Ejemplo 6, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (156 mg, 58 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0,30 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,05 (d, 2H). EM por IQPA m/z 364 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 10: N-Azetidin-3-il-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



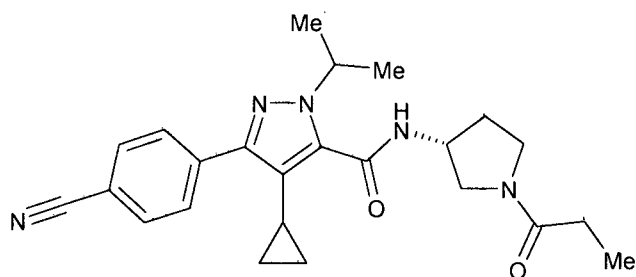
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 19**, pero usando el compuesto descrito en el Ejemplo 7, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (134 mg, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0,30 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,30m, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,05 (d, 2H). EM por IQPA m/z 350 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 11: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(3*R*)-1-isobutirilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



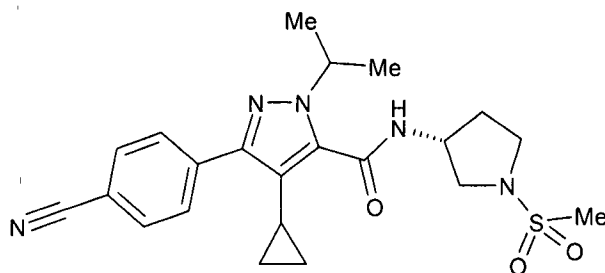
Se añadió cloruro de isobutirilo (18 μ l, 0,17 mmol) a una solución del
 5 compuesto descrito en el Ejemplo 8 (46 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (48 μ l, 0,35 mmol) en diclorometano (2 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después este tiempo, se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (5 ml) y una solución acuosa al 10 % p/v de ácido cítrico (5 ml) y después se evaporó a presión reducida, dando
 10 un sólido (40 mg, 80 %). T_r de CLEM = 1,49 min EM por IQEN m/z 434 $[MH]^+$.

Ejemplo 12: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3*S*)-1-propionilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



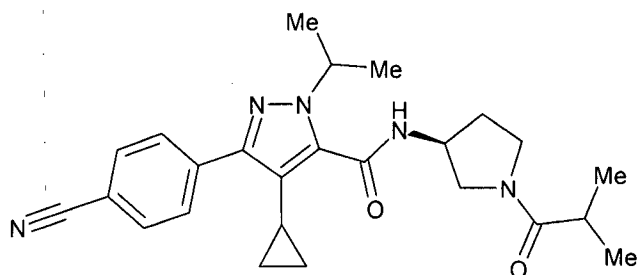
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11**, pero
 15 usando cloruro de propionilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (26 mg, 54 %). T_r de CLEM = 1,43 min EM por IQEN m/z 420 $[MH]^+$.

Ejemplo 13: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11**, pero
5 usando cloruro de metanosulfonilo, se preparó el compuesto del título en forma
de un sólido (34 mg, 67 %). T_r de CLEM = 1,49 min EM por IQEN m/z 442
[MH]⁺.

Ejemplo 14: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(3*S*)-1-isobutirilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

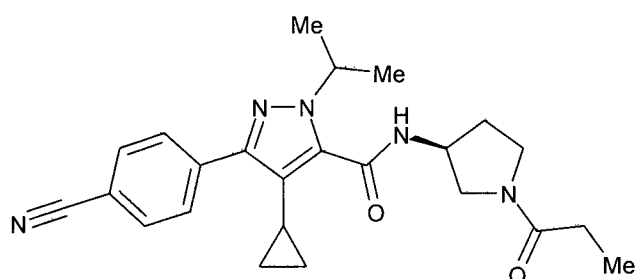


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11**, pero
usando el compuesto descrito en el **Ejemplo 9**, se preparó el compuesto del
título en forma de un sólido (32 mg, 84 %). T_r de CLEM = 1,49 min EM por
IQEN m/z 434 [MH]⁺.

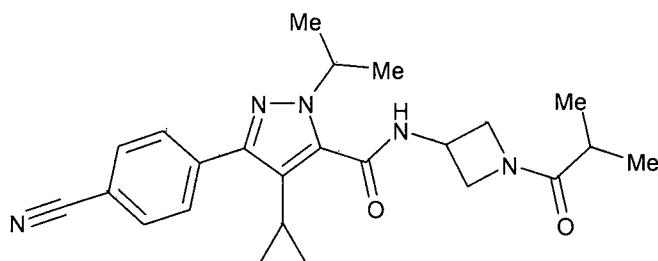
15

Ejemplo 15: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11** pero
5 usando el compuesto descrito en el Ejemplo 9 y cloruro de propionilo, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (24 mg, 65 %). T_r de
CLEM = 1,43 min EM por IQEN m/z 420 $[MH]^+$.

Ejemplo 16: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(1-isobutirilazetidín-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

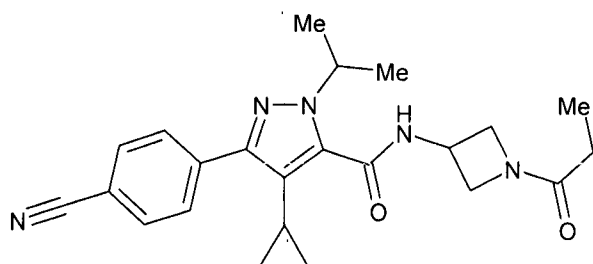


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11**, pero
usando el compuesto descrito en el Ejemplo 10, se preparó el compuesto del
título en forma de un sólido (21 mg, 64 %). T_r de CLEM = 1,49 min EM por
IQEN m/z 420 $[MH]^+$.

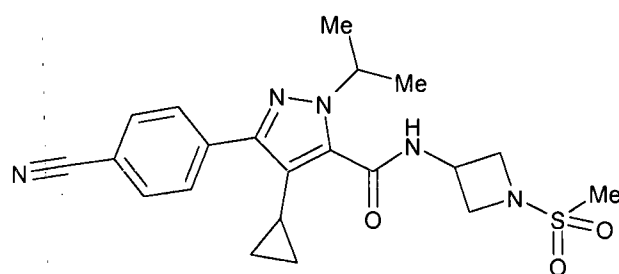
15

Ejemplo 17: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(1-propionilazetidin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11** pero
5 usando el compuesto descrito en el Ejemplo **10** y cloruro de propionilo, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (24 mg, 76 %). T_r de
CLEM = 1,42 min EM por IQEN m/z 406 $[MH]^+$.

Ejemplo 18: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-(metilsulfonyl)azetidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

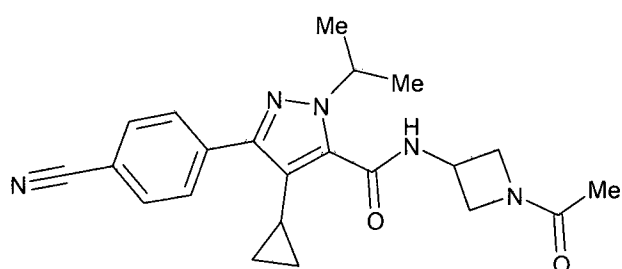


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11** pero
usando el compuesto descrito en el Ejemplo **10** y cloruro de metanosulfonilo, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (15 mg, 45 %). T_r de
CLEM = 1,50 min EM por IQEN m/z 428 $[MH]^+$.

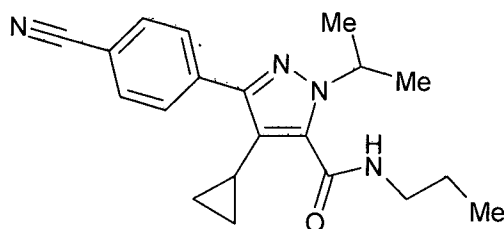
15

Ejemplo 19: N-(1-Acetilazetidín-3-il)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 11** pero usando el compuesto descrito en el **Ejemplo 10** y cloruro de acetilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (28 mg, 92 %). T_r de CLEM = 1,35 min EM por IQEN m/z 392 $[MH]^+$.

Ejemplo 20: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-propil-1H-pirazol-5-carboxamida

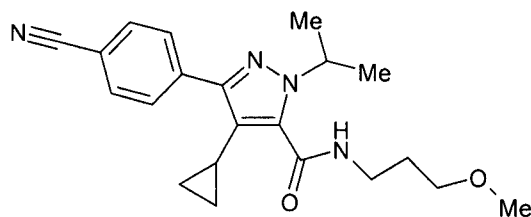


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando N-propilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,65 min EM por IQEN m/z 337 $[MH]^+$.

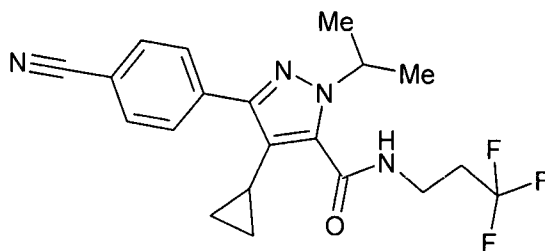
15

Ejemplo 21: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(3-metoxi propil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo**
5 **1**, pero usando 3-metoxipropilamina, y el compuesto del título se purificó por
cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,50 min EM por IQEN
 m/z 367 $[MH]^+$.

Ejemplo 22: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(3,3,3-trifluoro propil)-
1H-pirazol-5-carboxamida

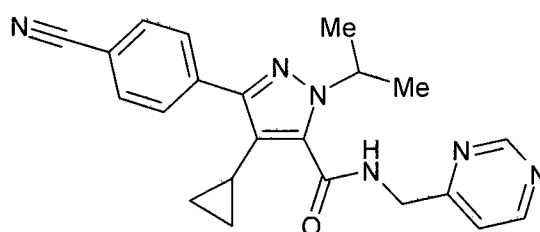


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo**
1, pero usando amina clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilo, y el compuesto del
título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM =
3,88 min EM por IQEN m/z 391 $[MH]^+$.

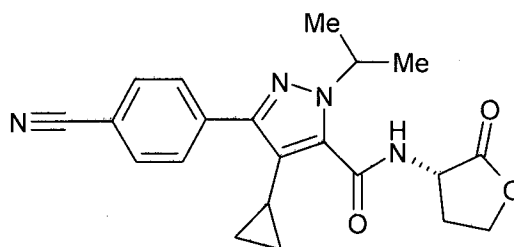
15

Ejemplo 23: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(pirimidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de 4-(aminometil)-pirimidina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,29 min EM por IQEN m/z 387 $[MH]^+$.

Ejemplo 24: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-2-oxotetrahydrofurano-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

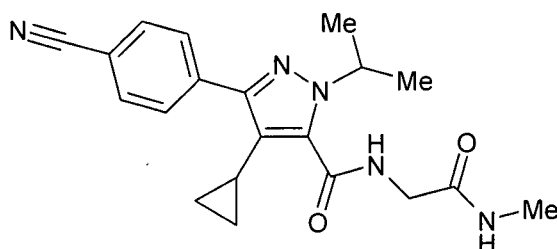


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando bromhidrato de (S)-(-)- α -amino- γ -butirilactona, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,23 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

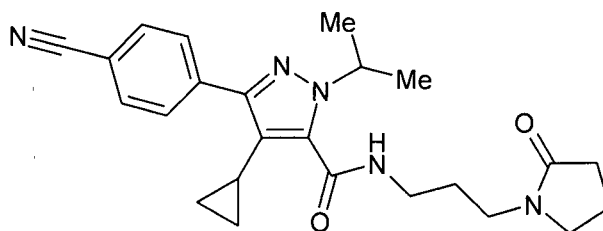
15

Ejemplo 25: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de H-Gly-NHMe, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,07 min EM por IQEN m/z 366 $[MH]^+$.

Ejemplo 26: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1H-pirazol-5-carboxamida

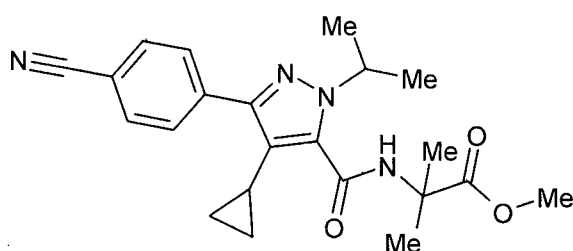


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando N-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,20 min EM por IQEN m/z 420 $[MH]^+$.

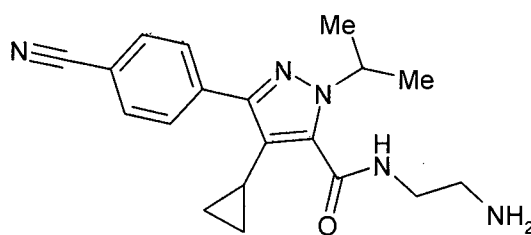
15

Ejemplo 27: N-[[3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-ilcarbonil]-2-metil-alaninato de metilo



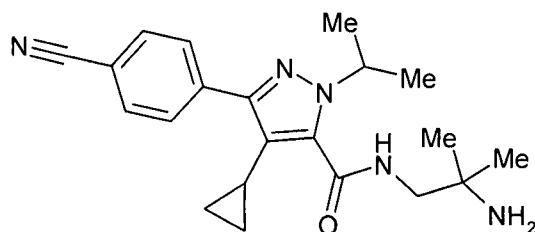
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato del éster metílico del ácido α -aminoisobutírico, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,66 min EM por IQEN m/z 395 $[MH]^+$.

Ejemplo 28: N-(2-Aminoetil)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



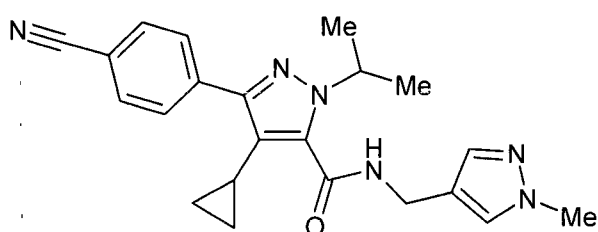
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando etilendiamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,30 min EM por IQEN m/z 338 $[MH]^+$.

Ejemplo 29: N-(2-amino-2-metilpropil)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



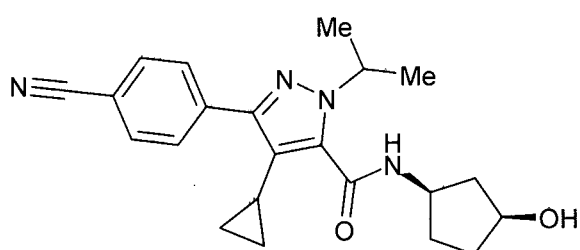
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 1,2-diamino-2-metilpropano, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,33 min EM por IQEN m/z 366 $[MH]^+$.

Ejemplo 30: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazol-5-carboxamida



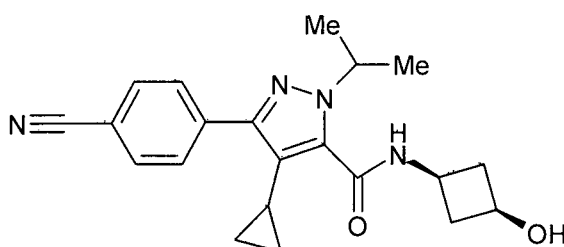
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando C-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 1,43 min EM por IQEN m/z 389 $[MH]^+$.

Ejemplo 31: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxi ciclopentil]-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (1*S*,3*R*)-3-amino-ciclopentanol, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 1,43 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

Ejemplo 32: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

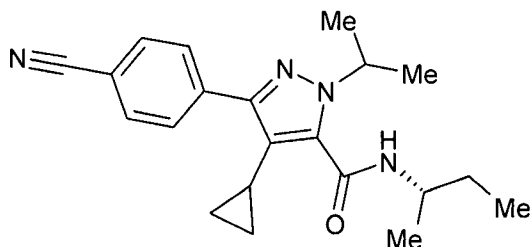


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 65**, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 1,37 min EM por IQEN m/z 365 $[MH]^+$.

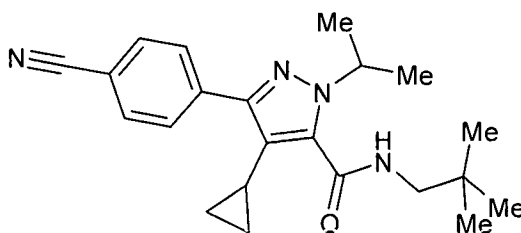
15

Ejemplo 33: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1S)-1-metilpropil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (+)-2-aminobutano, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,38 min EM por IQEN m/z 351 $[MH]^+$.

Ejemplo 34: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

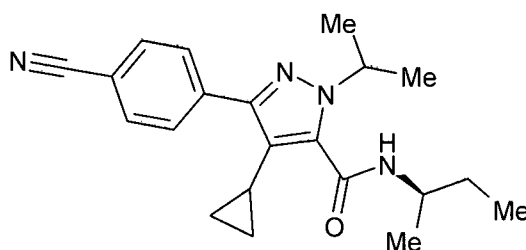


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando neopentilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,54 min EM por IQEN m/z 365 $[MH]^+$.

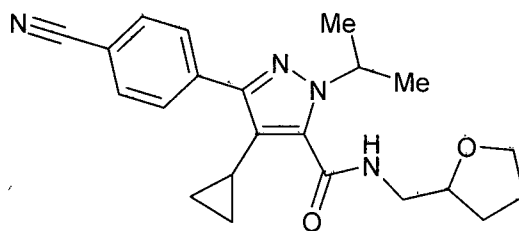
15

Ejemplo 35: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1*R*)-1-metilpropil]-1H-pirazol-5-carboxamida



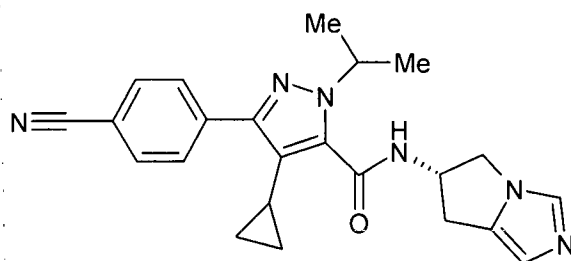
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (*R*)-(-)-2-aminobutano, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,38 min EM por IQEN m/z 351 $[MH]^+$.

Ejemplo 36: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida



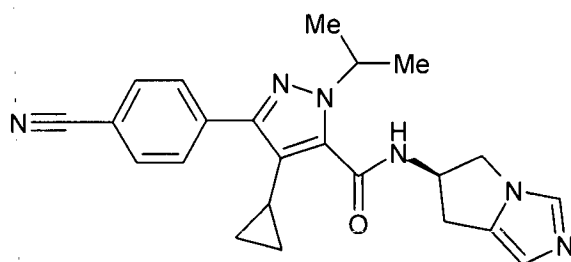
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (+/-)-tetrahidrofurfurilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,18 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

Ejemplo 37: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(6S)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-6-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 68**, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,29 min EM por IQEN m/z 401 $[MH]^+$.

Ejemplo 38: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(6R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-6-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

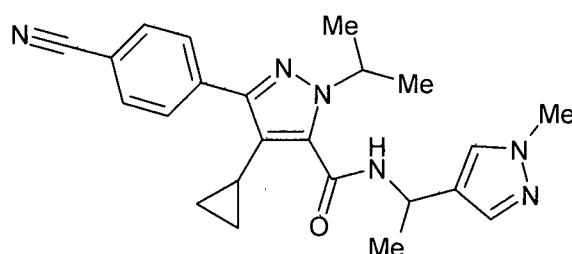


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 67**, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,30 min EM por IQEN m/z 401 $[MH]^+$.

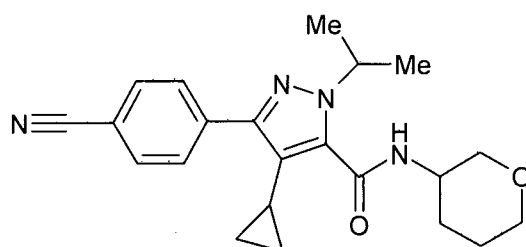
15

Ejemplo 39: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil—N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (+/-)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,01 min EM por IQEN m/z 403 $[MH]^+$.

Ejemplo 40: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

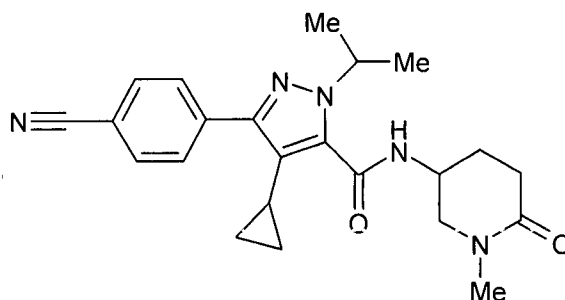


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (+/-)-tetrahidro-piran-3-ilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,10 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

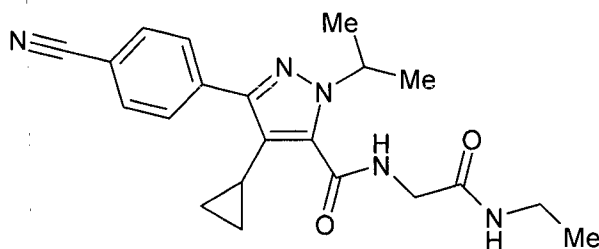
15

Ejemplo 41: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



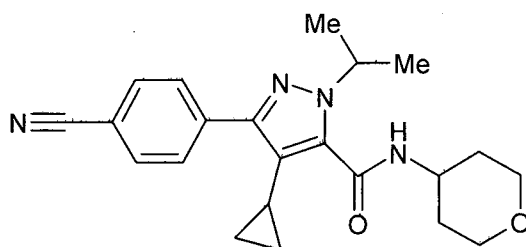
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 5-amino-1-metil-piperidin-2-ona (preparada de acuerdo con J. Antibiot. Ser. A. 17, 1964, 172), y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,80 min EM por IQEN m/z 406 $[MH]^+$.

Ejemplo 42: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



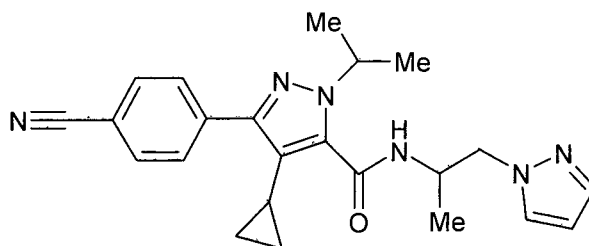
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 2-amino-N-etil-acetamida, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,89 min EM por IQEN m/z 380 $[MH]^+$.

Ejemplo 43: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando tetrahidro-piran-4-ilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,00 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

Ejemplo 44: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-metil-2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida

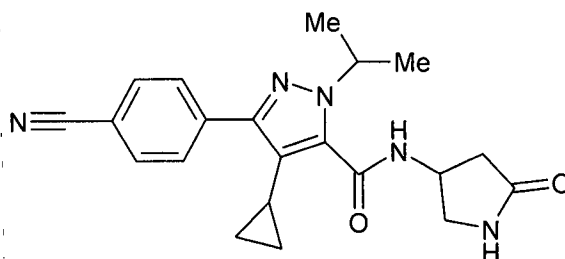


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (+/-)-1-metil-2-pirazol-1-il-etilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,09 min EM por IQEN m/z 403 $[MH]^+$.

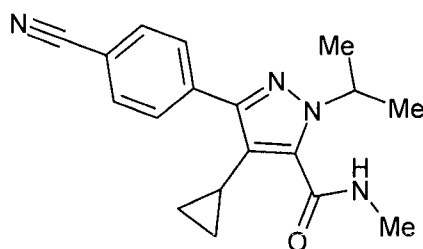
15

Ejemplo 45: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (+/-)-4-amino-pirrolidin-2-ona, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,67 min EM por IQEN m/z 378 $[MH]^+$.

Ejemplo 46: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

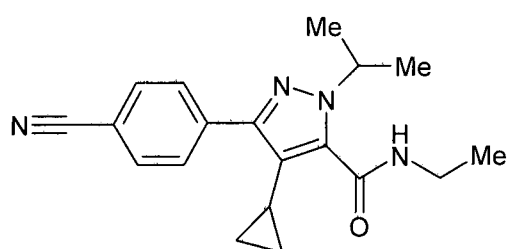


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de metilamina, y el compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 85 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,40 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,75 (m, 1H), 3,05 (d, 3H), 5,30 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H). T_r de CLEM = 2,91 min EM por IQEN m/z 309 $[MH]^+$.

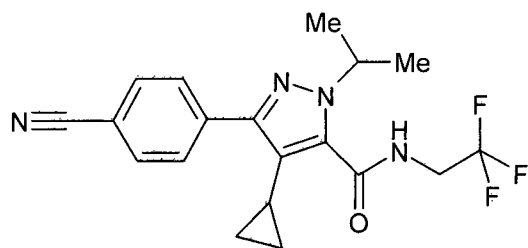
15

Ejemplo 47: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de etilamina, y el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 26 %). T_r de CLEM = 3,04 min EM por IQEN m/z 323 $[MH]^+$.

Ejemplo 48: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2,2,2-trifluoro etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

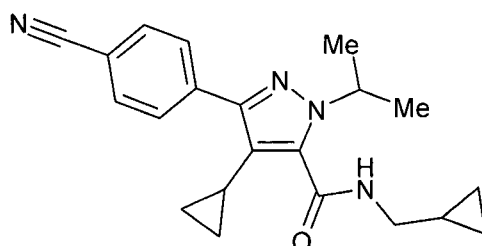


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 2,2,2-trifluoroetilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,31 min EM por IQEN m/z 377 $[MH]^+$.

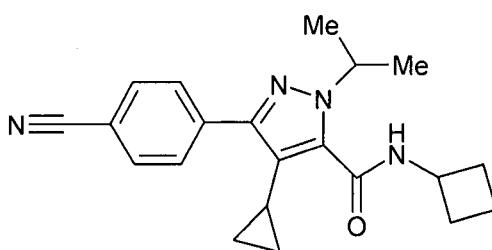
15

Ejemplo 49: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando ciclopropilmetilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,30 min EM por IQEN m/z 349 $[MH]^+$.

Ejemplo 50: 3-(4-Cianofenil)-N-ciclobutil-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

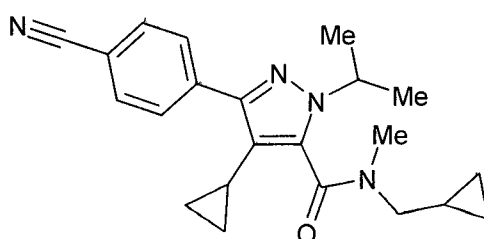


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando ciclobutilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,27 min EM por IQEN m/z 349 $[MH]^+$.

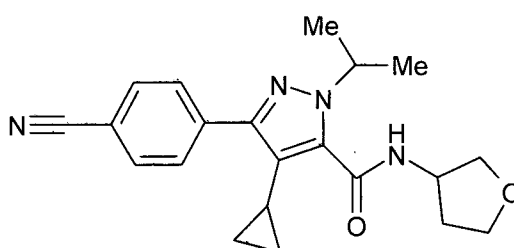
15

Ejemplo 51: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



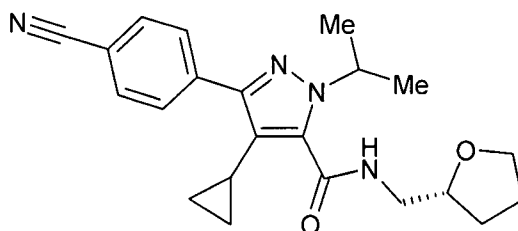
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando ciclopropilmetil-metil-amina (preparada de acuerdo con J. Heterocyclic Chem., 20, 1031 (1983)), y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,38 min EM por IQEN m/z 363 $[MH]^+$.

Ejemplo 52: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



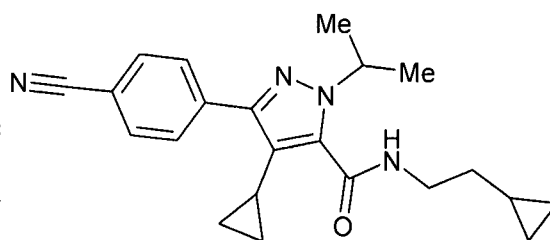
Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de (+/-)-tetrahidrofurano-3-ilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,93 min EM por IQEN m/z 365 $[MH]^+$.

Ejemplo 53: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (*R*)-(-)-tetrahidrofurfurilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,12 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

Ejemplo 54: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-ciclopropiletil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

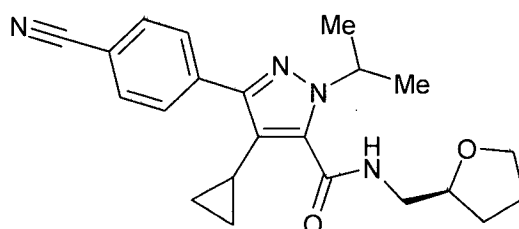


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de 2-ciclopropil-etilamina (preparada de acuerdo con Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 3147-3149), y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,36 min EM por IQEN m/z 363 $[MH]^+$.

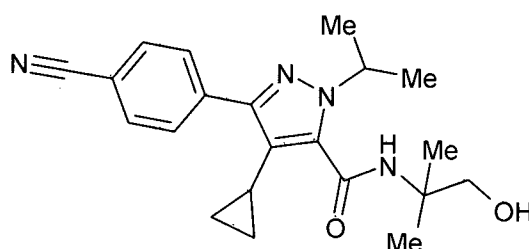
15

Ejemplo 55: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando (S)-(-)-tetrahidrofurfurilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,12 min EM por IQEN m/z 379 $[MH]^+$.

Ejemplo 56: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

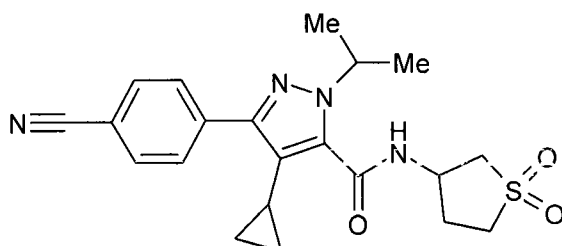


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 2-amino-2-metil-1-propanol, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,02 min EM por IQEN m/z 367 $[MH]^+$.

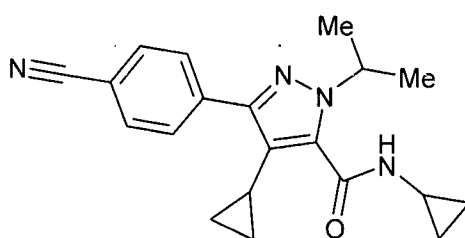
15

Ejemplo 57: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 1,1-dióxido de tetrahydro-3-tiofenamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 2,90 min EM por IQEN m/z 413 $[MH]^+$.

Ejemplo 58: 3-(4-Cianofenil)-N,4-diciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

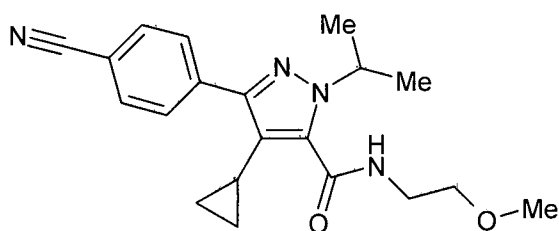


10

Se añadieron diisopropiletilamina (13,80 ml, 39,5 mmol) y ciclopropilamina (2,77 ml, 39,5 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 5** (2,92 g, 9,89 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (115 ml). Esta mezcla se calentó a 70 °C y se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (solución al 50 % en peso en dicloroetano) (17,30 ml, 59,3 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se lavó con carbonato sódico saturado (100 ml), una solución acuosa al 10 % p/v de ácido cítrico (100 ml) y carbonato sódico (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de

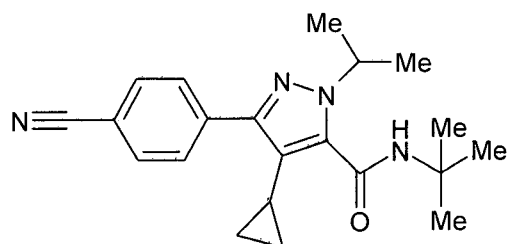
magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en heptano, dando un sólido. Este sólido se recrystalizó con 2-propanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,46 g, 74 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,40 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 0,95 (m, 4H), 1,50 (d, 6H), 1,75 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H). EM por IQEN m/z 335 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 59: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2-metoxi etil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando 2-metoxietilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,05 min EM por IQEN m/z 353 $[\text{MH}]^+$.

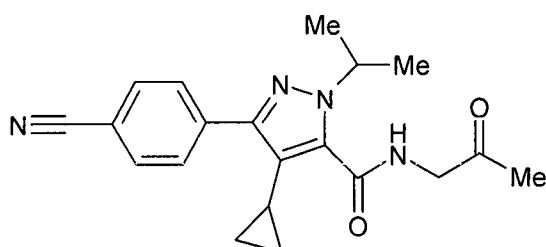
Ejemplo 60: N-*tert*-Butil-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando *tert*-butilamina, y el compuesto del título se purificó por

cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,40 min EM por IQEN m/z 351 $[MH]^+$.

Ejemplo 61: 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida

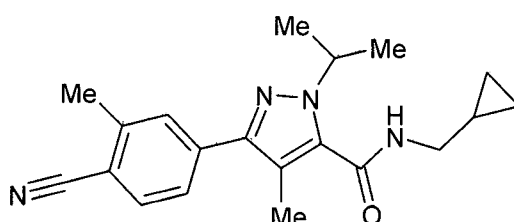


5

Se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,22 mmol) a una solución de cualquiera de los compuestos descritos en el **Ejemplo 2**, o el **Ejemplo 3**, o una mezcla de los mismos (215 mg, 0,61 mmol), en dimetilsulfóxido (10 ml) seguido de una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,19 g, 1,22 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml, 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 50 % en heptano, dando un sólido (0,085 g, 40 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,15 (d, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H). EM por IQEN m/z 351 $[MH]^+$.

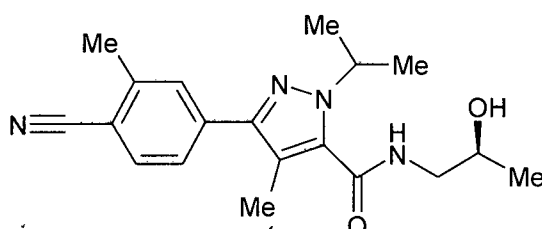
15

Ejemplo 62: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y ciclopropilmetilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,21 g, 64 %). T_r de
CLEM = 2,49 min EM por IQEN m/z 335 $[MH]^+$.

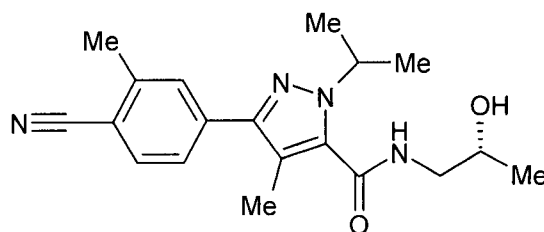
Ejemplo 63: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



10

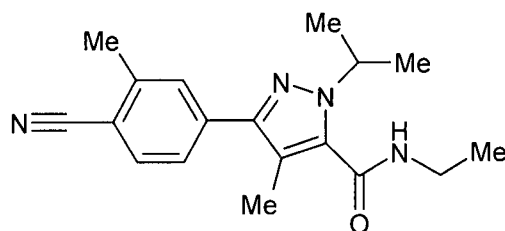
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y (S)-(+)-1-amino-2-
propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,055 g, 54
%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30 (d, 3H), 1,50 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,60
15 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,25 (m, 1H),
7,50 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H). T_r de CLEM = 1,79 min EM por IQEN
 m/z 341 $[MH]^+$.

Ejemplo 64: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



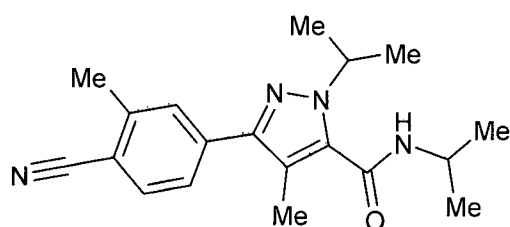
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
 5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,05 g, 49 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (d, 3H), 1,50 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H). T_r de CLEM = 1,79 min EM por IQEN
 10 m/z 341 [MH]⁺.

Ejemplo 65: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N-etil-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



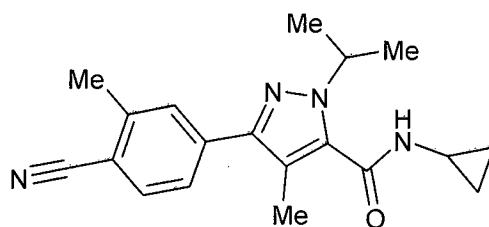
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
 15 usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y clorhidrato de etilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,06 g, 49 %). T_r de CLEM = 2,18 min EM por IQEN m/z 311 [MH]⁺.

Ejemplo 66: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N,1-diisopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** e isopropilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,065 g, 40 %). T_r de
CLEM = 2,40 min EM por IQEN m/z 325 [MH]⁺.

Ejemplo 67: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-
5-carboxamida

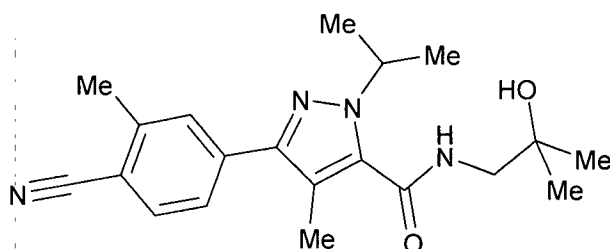


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y ciclopropilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,12 g, 49 %). T_r de
CLEM = 2,18 min EM por IQEN m/z 323 [MH]⁺.

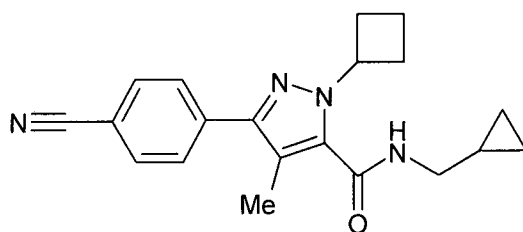
15

Ejemplo 68: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

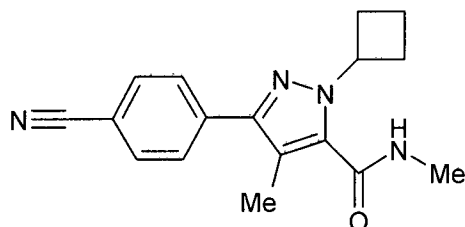


Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y clorhidrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,063 g, 56 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (s, 6H), 1,50 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,50 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H). T_r de CLEM = 1,93 min EM por IQEN m/z 355 $[\text{MH}]^+$.

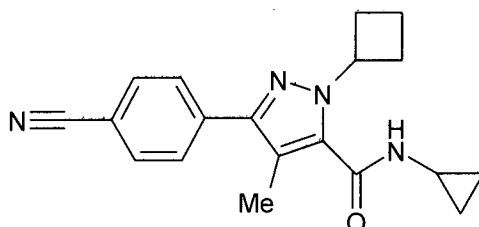
Ejemplo 69: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y ciclopropilmetilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,034 g, 11 %). T_r de CLEM = 2,45 min EM por IQEN m/z 335 $[\text{MH}]^+$.

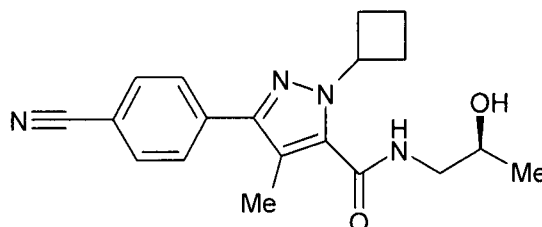
Ejemplo 70: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y clorhidrato de metilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,033 g, 46 %). T_r de CLEM = 1,93 min EM por IQEN m/z 295 $[MH]^+$.

Ejemplo 71: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-N-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

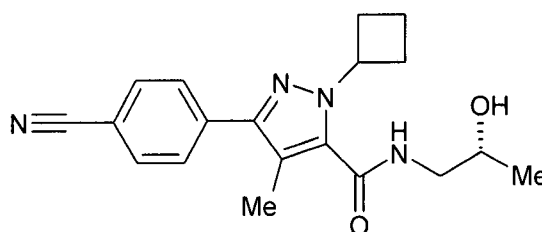
10 Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y ciclopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,034 g, 44 %). T_r de CLEM = 2,14 min EM por IQEN m/z 321 $[MH]^+$.

Ejemplo 72: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y (S)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,055 g, 56 %). T_r de CLEM = 1,79 min EM por IQEN m/z 339 $[MH]^+$.

Ejemplo 73: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

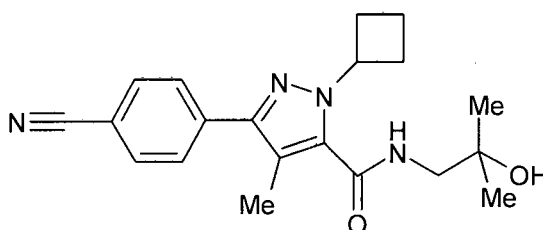


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y (R)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,057 g, 58 %). T_r de CLEM = 1,78 min EM por IQEN m/z 339 $[MH]^+$.

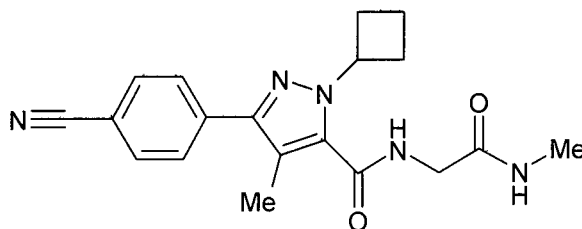
15

Ejemplo 74: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y clorhidrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,05 g, 49 %). T_r de CLEM = 1,91 min EM por IQEN m/z 353 $[MH]^+$.

Ejemplo 75: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-4-metil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida

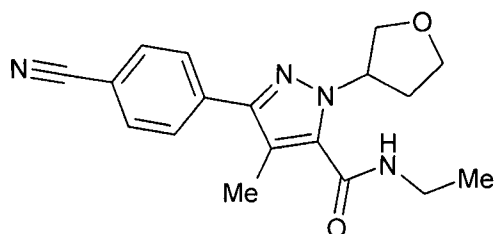


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 16** y clorhidrato de H-Gly-NHMe, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,017 g, 17 %). T_r de CLEM = 1,65 min EM por IQEN m/z 352 $[MH]^+$.

15

Ejemplo 76: 3-(4-Cianofenil)-N-etil-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



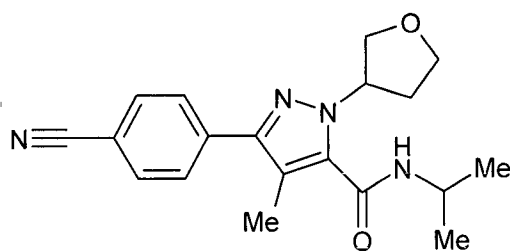
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 23** y clorhidrato de etilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,084 g, 68 %). T_r de CLEM = 1,72 min EM por IQEN m/z 325 $[MH]^+$.

Esta mezcla racémica se separó por cromatografía líquida de alta
resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 20
10 mm de di) eluyendo con 20 % etanol en heptano, dando:

Enantiómero 1: T_r de CL = 10,45 min

Enantiómero 2: T_r de CL = 11,98 min

Ejemplo 77: 3-(4-Cianofenil)-N-isopropil-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



15

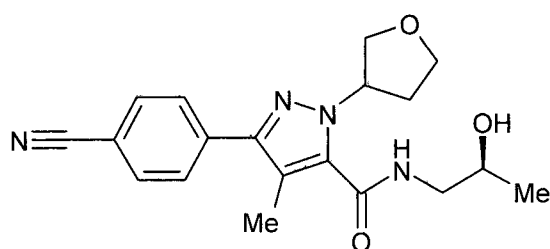
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 23** e isopropilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,12 g, 70 %). T_r de
CLEM = 1,87 min EM por IQEN m/z 339 $[MH]^+$.

Esta mezcla racémica se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 20 mm de di) eluyendo con 10 % etanol en heptano, dando:

Enantiómero 1: T_r de CL = 11,00 min

5 Enantiómero 2: T_r de CL = 12,36 min

Ejemplo 78: 3-(4-Cianofenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



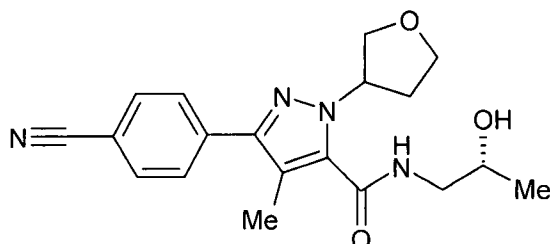
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero
10 usando el compuesto descrito en la **Preparación 23** y (S)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,053 g, 36 %). T_r de CLEM = 1,46 min EM por IQEN m/z 355 $[MH]^+$.

Esta mezcla de diaestereoisómeros se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AD-H (250
15 x 21,2 mm de di) eluyendo con 50 % etanol en metanol, dando:

Diastereómero 1: T_r de CL = 4,22 min

Diastereómero 2: T_r de CL = 5,19 min

Ejemplo 79: 3-(4-Cianofenil)-N-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



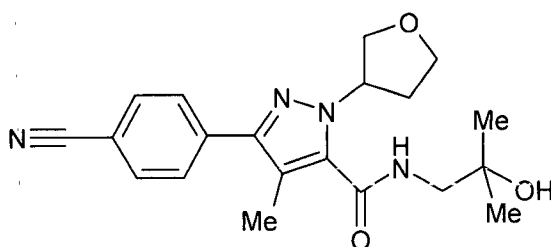
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 23** y (*R*)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,052 g, 36 %). T_r de CLEM = 1,46 min EM por IQEN m/z 355 $[MH]^+$.

Esta mezcla de diaestereoisómeros se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 20 mm de di) eluyendo con 10 % etanol en heptano, dando:

Diastereómero 1: T_r de CL = 4,40 min

Diastereómero 2: T_r de CL = 5,44 min

Ejemplo 80: 3-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



15

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 23** y clorhidrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido

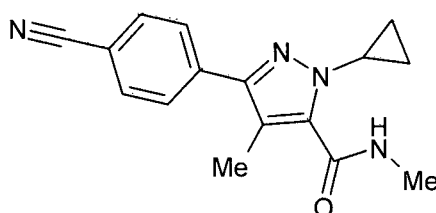
(0,05 g, 33 %). T_r de CLEM = 1,57 min EM por IQEN m/z 369 $[MH]^+$.

Esta mezcla racémica se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 20 mm de di) eluyendo con 10 % etanol en heptano, dando:

5 Enantiómero 1: T_r de CL = 3,94 min

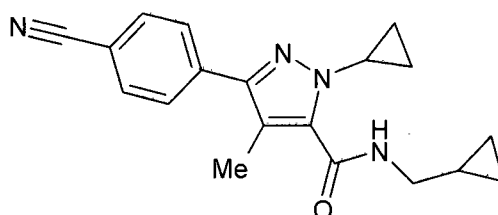
Enantiómero 2: T_r de CL = 4,57 min

Ejemplo 81: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero
10 usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y clorhidrato de metilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,048 g, 35 %). T_r de CLEM = 1,57 min EM por IQEN m/z 281 $[MH]^+$.

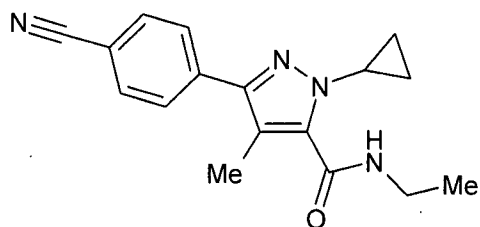
Ejemplo 82: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



15

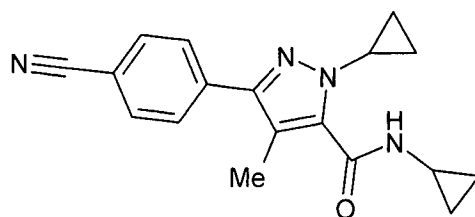
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y ciclopropilmetilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,096 g, 61 %). T_r de CLEM = 1,98 min EM por IQEN m/z 321 $[MH]^+$.

Ejemplo 83: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



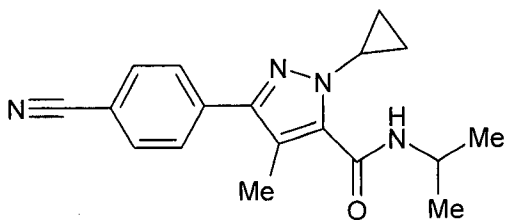
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y clorhidrato de etilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,074 g, 51 %). T_r de CLEM = 1,72 min EM por IQEN m/z 295 [MH]⁺.

Ejemplo 84: 3-(4-Cianofenil)-N,1-diciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



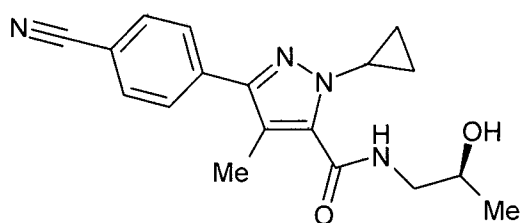
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y ciclopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,081 g, 54 %). T_r de CLEM = 1,72 min EM por IQEN m/z 307 [MH]⁺.

Ejemplo 85: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



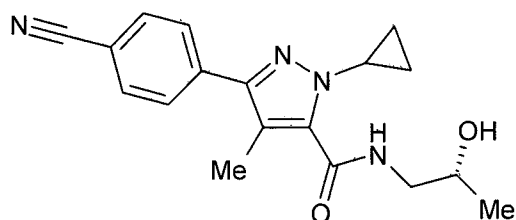
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** e isopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,06 g, 40 %). T_r de CLEM = 1,91 min EM por IQEN m/z 309 $[MH]^+$.

- 5 **Ejemplo 86:** 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



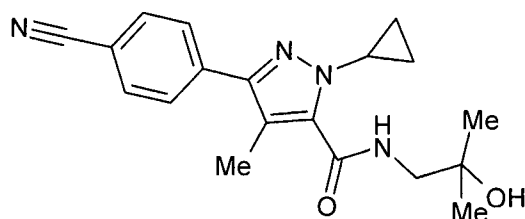
- 10 Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y (S)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,05 g, 44 %). T_r de CLEM = 1,46 min EM por IQEN m/z 325 $[MH]^+$.

- Ejemplo 87:** 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



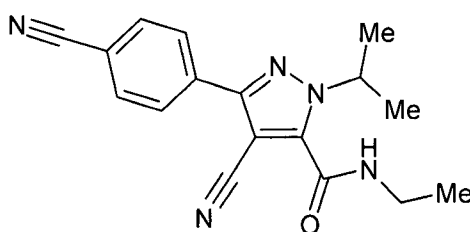
- 15 Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y (R)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,05 g, 44 %). T_r de CLEM = 1,46 min EM por IQEN m/z 325 $[MH]^+$.

Ejemplo 88: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 29** y clorhidrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,05 g, 42 %). T_r de CLEM = 1,51 min EM por IQEN m/z 339 $[MH]^+$.

Ejemplo 89: 4-Ciano-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

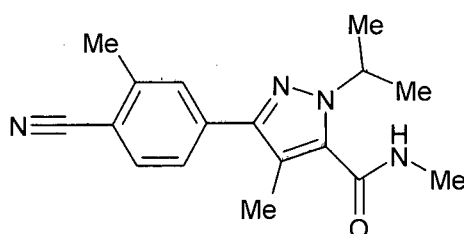


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 58**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 36** y clorhidrato de etilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,025 g, 46 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30 (t, 3H), 1,55 (d, 6H), 3,55 (c, 2H), 5,45 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). T_r de CLEM = 2,13 min EM por IQEN m/z 308 $[MH]^+$.

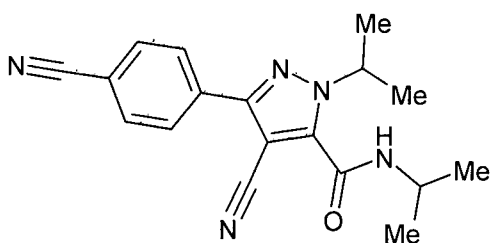
15

Ejemplo 90: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,20 g, 70 %). T_r de CLEM = 1,94 min EM por IQEN m/z 297 $[MH]^+$.

Ejemplo 91: 4-Ciano-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

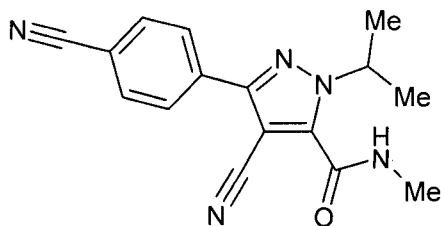


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 58**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 36** e isopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,026 g, 45 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30 (d, 6H), 1,55 (d, 6H), 4,30 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). T_r de CLEM = 2,31 min EM por IQEN m/z 322 $[MH]^+$.

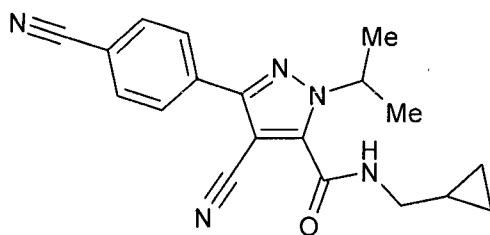
15

Ejemplo 92: 4-Ciano-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



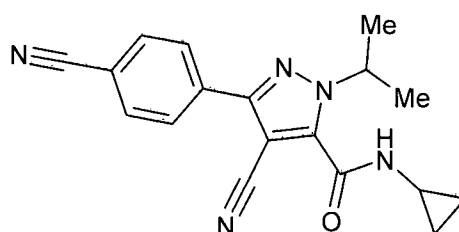
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 58**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 36** y una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,024 g, 46 %). T_r de CLEM = 1,94 min EM por IQEN m/z 294 $[MH]^+$.

Ejemplo 93: 4-Ciano-3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



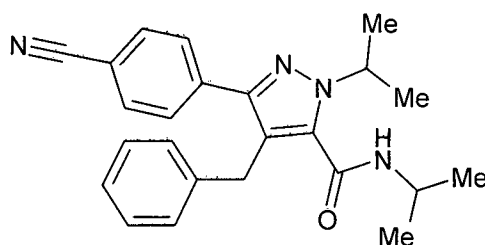
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 58**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 36** y ciclopropilmetilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,024 g, 40 %). T_r de CLEM = 2,43 min EM por IQEN m/z 334 $[MH]^+$.

Ejemplo 94: 4-Ciano-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



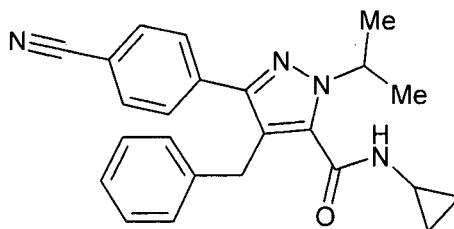
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 58**, pero
 5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 36** y ciclopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,26 g, 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,75 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,55 (d, 6H), 2,95 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). T_r de CLEM = 2,17 min EM por IQEN m/z 320 $[\text{MH}]^+$.

10 **Ejemplo 95:** 4-Bencil-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



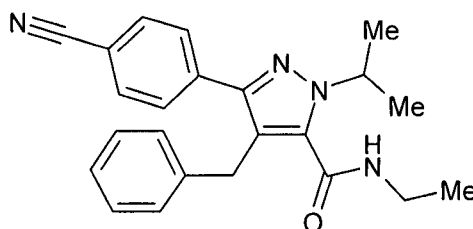
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
 usando el compuesto descrito en la **Preparación 41** e isopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,049 g, 35 %). T_r de
 15 CLEM = 1,66 min EM por IQEN m/z 387 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 96: 4-Bencil-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



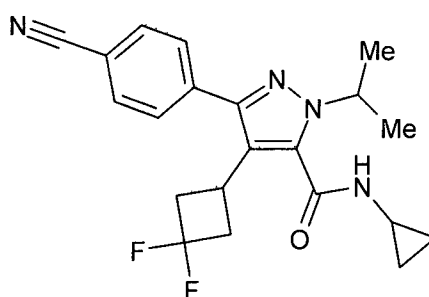
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 41** y ciclopropilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,026 g, 19 %). RMN ^1H
(400 MHz, CDCl_3): δ 0,00 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,45 (d, 6H),
2,45 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m,
3H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (d, 2H). EM por IQEN m/z 385 $[\text{MH}]^+$.

10 **Ejemplo 97:** 4-Bencil-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



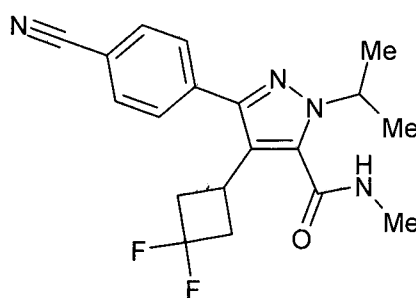
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 41** y clorhidrato de etilamina,
15 se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,055 g, 41 %). T_r de
CLEM = 1,57 min EM por IQEN m/z 373 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 98: 3-(4-Cianofenil)-N-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 5**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 50** y ciclopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,031 g, 62 %). T_r de CLEM = 1,56 min EM por IQEN m/z 385 $[MH]^+$.

Ejemplo 99: 3-(4-Cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

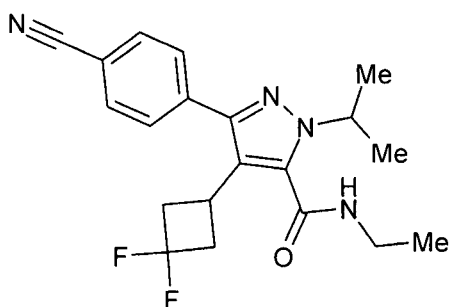


10

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 5**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 50** y clorhidrato de metilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,50 min EM por IQEN m/z 359 $[MH]^+$.

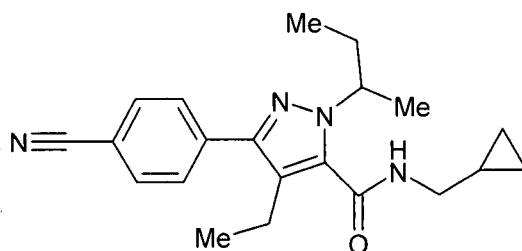
15

Ejemplo 100: 3-(4-Cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 5**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 50** y clorhidrato de etilamina, y el compuesto del título se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. T_r de CLEM = 3,51 min EM por IQEN m/z 373 $[MH]^+$.

Ejemplo 101: (+/-)-1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-etil-1H-pirazol-5-carboxamida

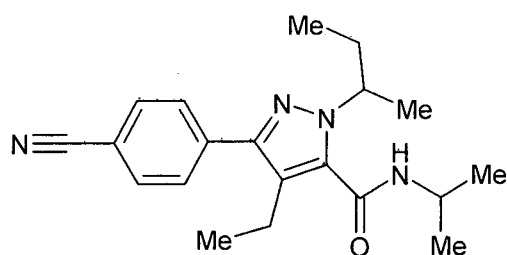


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y ciclopropilmetilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,026 g, 39 %). T_r de CLEM = 2,59 min EM por IQEN m/z 351 $[MH]^+$.

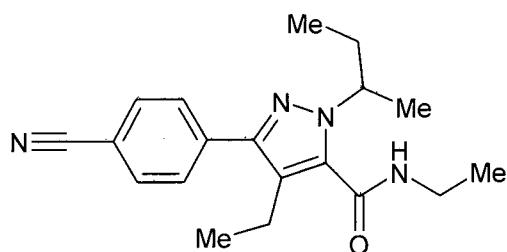
15

Ejemplo 102: (+/-)-1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** e isopropilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,027 g, 42 %). T_r de
CLEM = 2,49 min EM por IQEN m/z 339 $[MH]^+$.

Ejemplo 103: (+/-)-1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-N,4-dietil-1H-pirazol-5-carboxamida

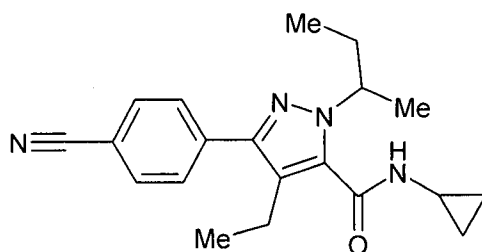


10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y clorhidrato de etilamina,
se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,02 g, 33 %). T_r de
CLEM = 2,29 min EM por IQEN m/z 325 $[MH]^+$.

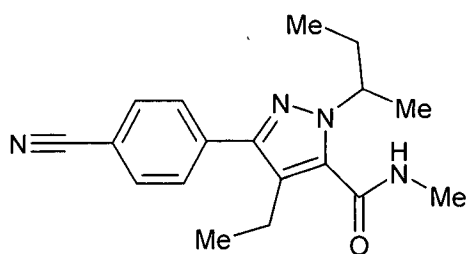
15

Ejemplo 104: (+/-)-1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y ciclopropilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,024 g, 38 %). T_r de
CLEM = 2,29 min EM por IQEN m/z 337 $[MH]^+$.

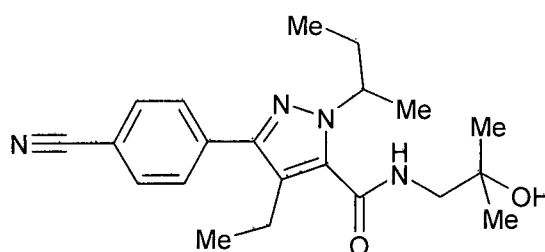
Ejemplo 105: (+/-)-1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y una solución de
metilamina en tetrahidrofurano (2 M), se preparó el compuesto del título en
forma de un sólido (0,017 g, 29 %). T_r de CLEM = 2,07 min EM por IQEN m/z
15 311 $[MH]^+$.

Ejemplo 106: 1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida



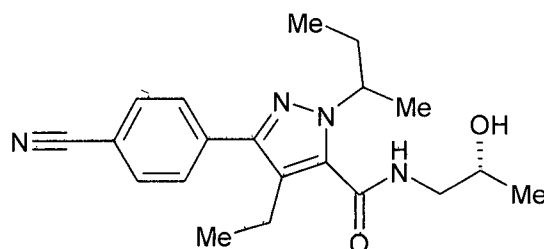
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y clorhidrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,07 g, 55 %). T_r de CLEM = 2,09 min EM por IQEN m/z 369 $[MH]^+$.

Esta mezcla racémica se separó por cromatografía líquida de alta
10 resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AD-H (250 x 21,2 mm de di) eluyendo con 2-propanol al 10 % en heptano, dando:

Enantiómero 1 T_r de CLEM = 2,24 min EM por IQPA m/z 369 $[MH]^+$

Enantiómero 2 T_r de CLEM = 2,24 min EM por IQPA m/z 369 $[MH]^+$

Ejemplo 107: 1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-5-carboxamida



15

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y (R)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,076 g, 62

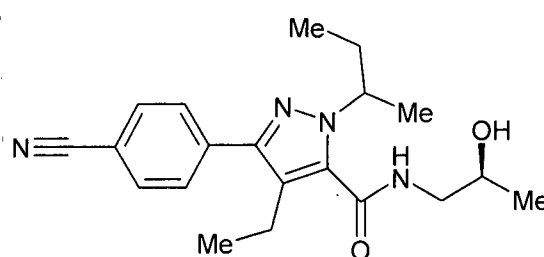
%). T_r de CLEM = 1,37 min EM por IQEN m/z 355 $[MH]^+$.

Esta mezcla de diaestereoisómeros se separó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AD-H (250 x 21,2 mm de di) eluyendo con 2-propanol al 10 % en heptano, dando:

5 Diastereómero 1 T_r de CLEM = 1,37 min EM por IQPA m/z 355 $[MH]^+$

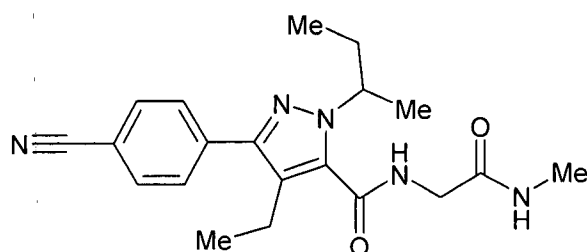
Diastereómero 2 T_r de CLEM = 1,37 min EM por IQPA m/z 355 $[MH]^+$

Ejemplo 108: 1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-5-carboxamida



10 Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y (S)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,075 g, 61 %). T_r de CLEM = 1,37 min EM por IQEN m/z 355 $[MH]^+$.

Ejemplo 109: 1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 59** y clorhidrato de H-Gly-

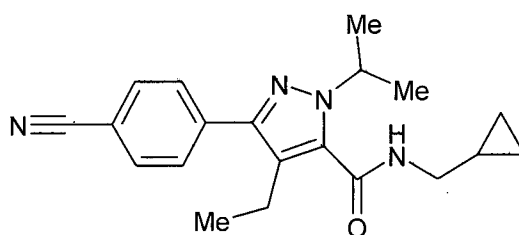
NHMe. El compuesto del título se preparó en forma de un sólido (0,06 g, 47 %).
T_r de CLEM = 1,77 min EM por IQEN m/z 368 [MH]⁺.

Esta mezcla racémica se separó por cromatografía líquida de alta
resolución preparativa quiral usando una columna Chiralpak AD-H (250 x 20
5 mm de di) eluyendo con 2-propanol al 10 % en heptano, dando:

Enantiómero 1 T_r de CLEM = 1,76 min EM por IQPA m/z 368 [MH]⁺

Enantiómero 2 T_r de CLEM = 1,76 min EM por IQPA m/z 368 [MH]⁺

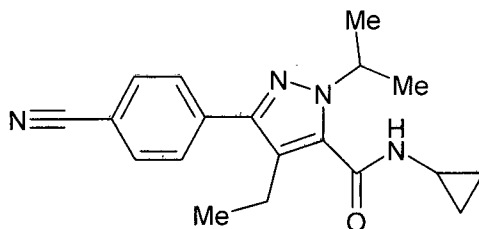
Ejemplo 110: 3-(4-Cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-
5-carboxamida



10

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y ciclopropilmetilamina, se
preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,088 g, 44 %). T_r de
CLEM = 2,40 min EM por IQEN m/z 337 [MH]⁺.

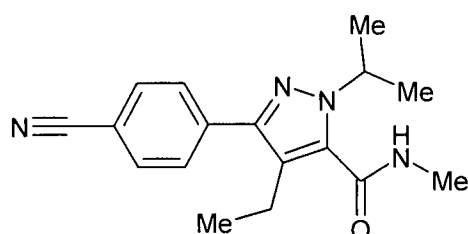
15 **Ejemplo 111:** 3-(4-Cianofenil)-N-ciclopropil-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-
carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y ciclopropilamina, se

preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,11 g, 58 %). T_r de CLEM = 2,10 min EM por IQEN m/z 323 $[MH]^+$.

Ejemplo 112: 3-(4-Cianofenil)-4-etil-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

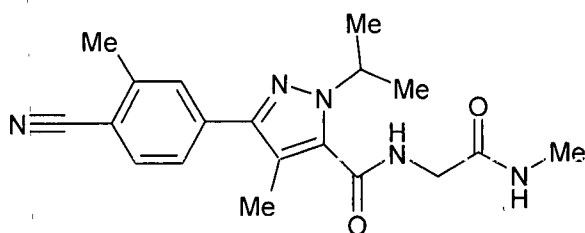


5

Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,103 g, 58 %). T_r de CLEM = 1,99 min EM por IQEN m/z 297 $[MH]^+$.

10

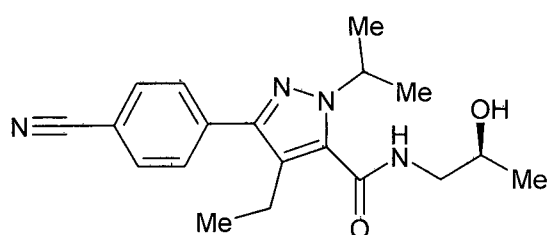
Ejemplo 113: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-4-metil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 11** y clorhidrato de H-Gly-NHMe, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,056 g, 50 %). T_r de CLEM = 1,65 min EM por IQEN m/z 354 $[MH]^+$.

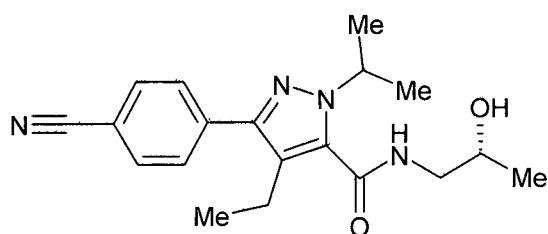
15

Ejemplo 114: 3-(4-Cianofenil)-4-etil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y (S)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,060 g, 53 %). T_r de CLEM = 1,68 min EM por IQEN m/z 341 $[MH]^+$.

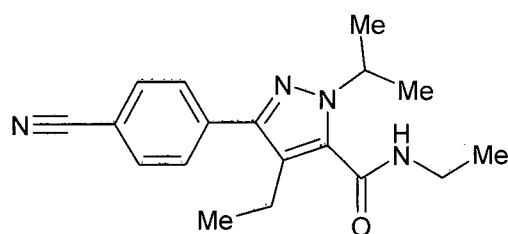
Ejemplo 115: 3-(4-Cianofenil)-4-etil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



10

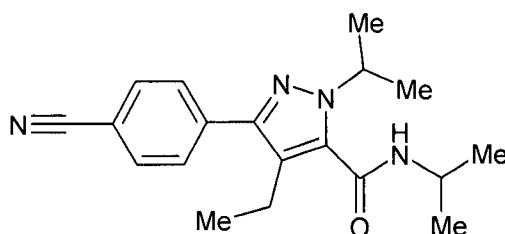
Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y (R)-(+)-1-amino-2-propanol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,067 g, 59 %). T_r de CLEM = 1,68 min EM por IQEN m/z 341 $[MH]^+$.

15 **Ejemplo 116:** 3-(4-Cianofenil)-N,4-dietil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y clorhidrato de etilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,086 g, 46 %). T_r de CLEM = 2,06 min EM por IQEN m/z 311 $[MH]^+$.

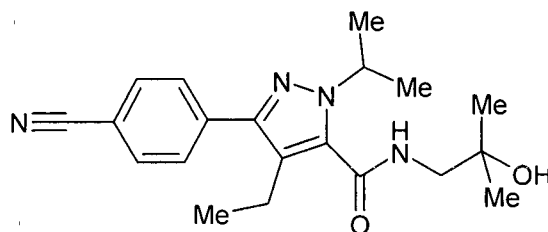
5 **Ejemplo 117:** 3-(4-Cianofenil)-4-etil-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** e isopropilamina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,114 g, 59 %). T_r de CLEM = 2,28 min EM por IQEN m/z 325 $[MH]^+$.

10

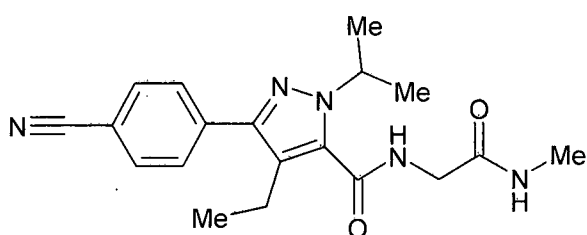
Ejemplo 118: 3-(4-Cianofenil)-4-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y clorhidrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,061 g, 52 %). T_r de CLEM = 1,77 min EM por IQEN m/z 355 $[MH]^+$.

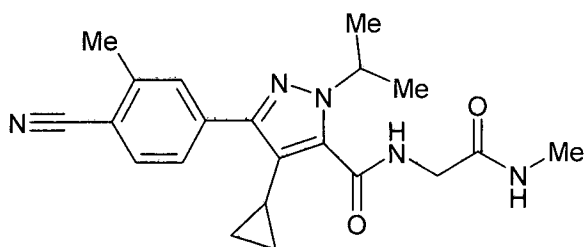
15

Ejemplo 119: 3-(4-Cianofenil)-4-etil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 55** y clorhidrato de H-Gly-NHMe, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,05 g, 43 %).
T_r de CLEM = 1,57 min EM por IQEN m/z 354 [MH]⁺.

Ejemplo 120: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida



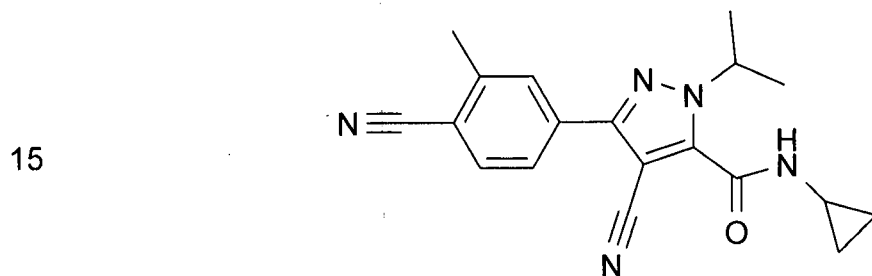
10

Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-
tris(dimetilamino)fosfonio (86 mg, 0,19 mmol) a una solución del compuesto
descrito en la **Preparación 64** (50 mg, 0,16 mmol) y clorhidrato de H-Gly-
NHMe (24 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml), enfriado a 5 °C,
15 seguido de diisopropiletilamina (0,23 ml, 0,65 mmol). Esta mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se
diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 %
p/v de ácido cítrico (10 ml) seguido de una solución saturada acuosa de
carbonato ácido sódico (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando una goma. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano al 30 % en acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido (0,042 g, 68 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,35 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 4,15 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (d, 1H). T_r de CLEM = 1,87 min EM por IQEN m/z 380 $[\text{MH}]^+$.

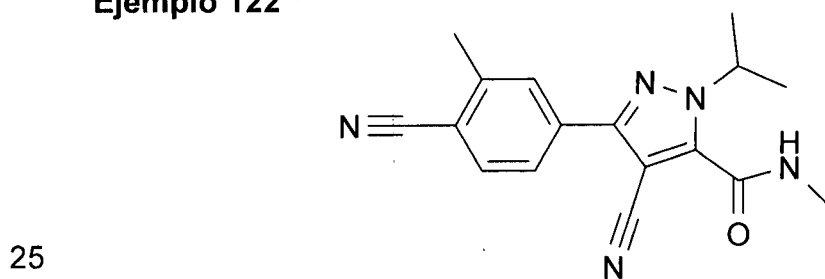
Los siguientes Ejemplos 121-134 se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1, 77 y 89 usando los intermedios preparados en las Preparaciones 5, 23, 36, 59 y 72-78.

Ejemplo 121



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,56 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,90-2,95 (m, 1H), 5,49 (septuplete, 1H), 6,60 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H).

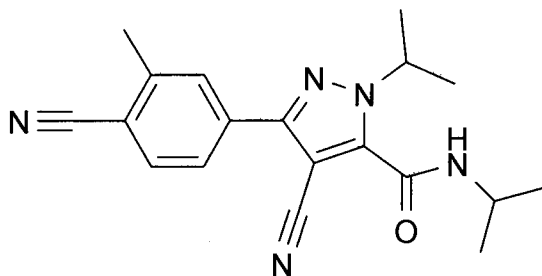
Ejemplo 122



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,54 (d, 6H), 2,63 (s, 3H), 3,08 (d, 3H), 5,45-5,50 (m, 1H), 6,50 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplo 123

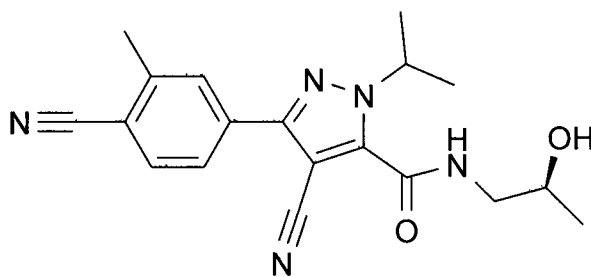
5



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,31(d, 6H), 1,58 (d, 6H), 2,63 (s, 3H), 4,26 (septuplete, 1H), 5,43 (septuplete, 1H), 6,28 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplo 124

15

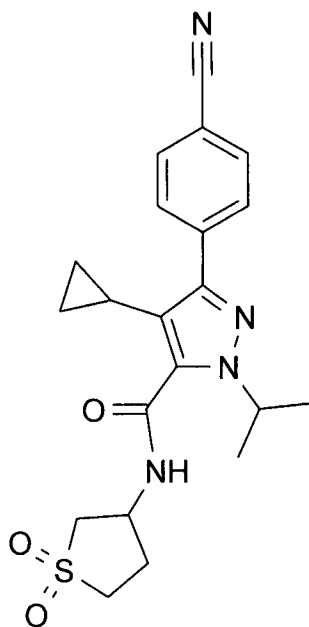


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,32 (d, 3H), 1,59 (dd, 6H), 2,05 (d, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 5,40 (septuplete, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,94 (s, 1H). T_r de CLEM = 2,24 min EM por IQEN m/z 350 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

Ejemplo 125

5

10

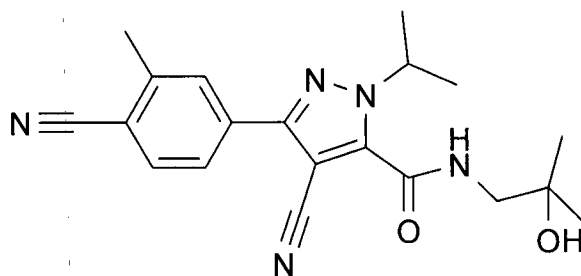


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,46-0,51 (m, 2H), 1,00-1,04 (m, 2H), 1,46 (d, 6H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,00-3,30 (m, 3H), 3,42 (dd, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,91 (d, 2H). T_r de CLÉM = 2,92 min EM por IQEN m/z 413 $[\text{MH}]^+$.

15

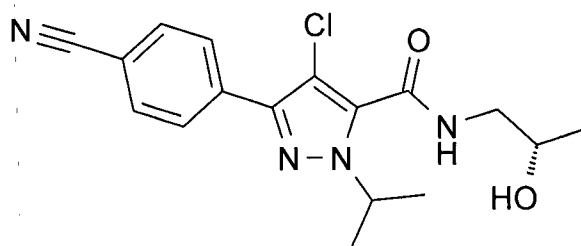
Ejemplo 126

20

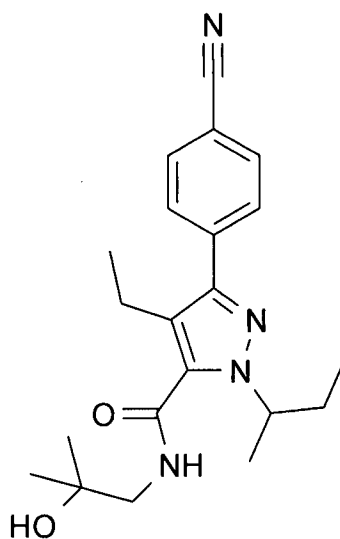


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,38 (s, 6H), 1,55 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,50 (d, 2H), 5,49 (septuplete, 1H), 6,93 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

25

Ejemplo 129

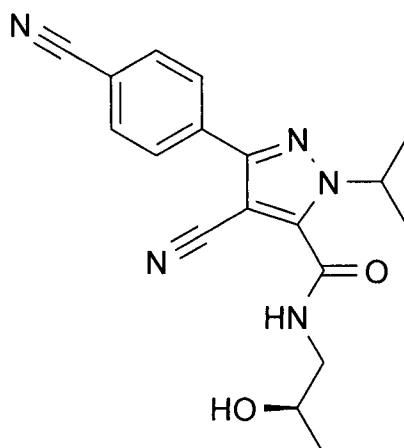
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (d, 3H), 1,57 (d, 6H), 2,05 (d, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 1H), 5,45 (septuplete, 1H), 7,01 (s a, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,02 (d, 2H). T_r de CLEM = 2,76 min EM por IQEN m/z 347, 349 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 130

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,80 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,50 (d, 3H), 1,60 (s a, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,75 (c, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,63-4,75 (m, 1H), 6,33 (s a, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,77 (d, 2H). T_r de CLEM = 2,14 min EM por IQEN m/z 369 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 133

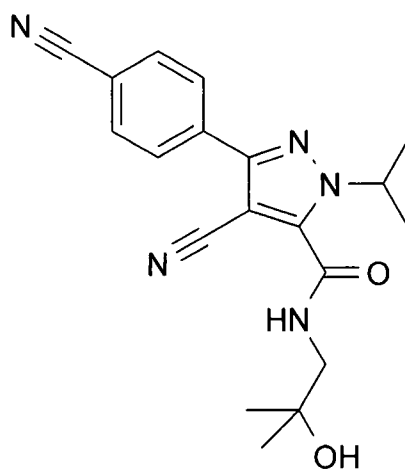
5



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,31 (d, 3H), 1,58 (d, 6H), 2,01 (d, 1H),
10 3,30-3,40 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 5,40 (septuplete, 1H),
6,0 (s a, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,13 (d, 2H). Tr de CLEM = 2,18 min EM por IQEN
m/z 338

Ejemplo 134

15



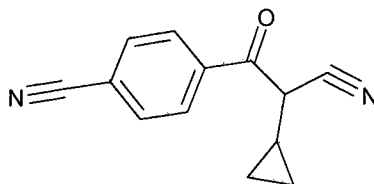
20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,95 (s, 6H), 1,58 (d, 6H), 1,98 (s, 1H),
3,50 (d, 2H), 5,39 (septuplete, 1H), 6,92 (s a, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). Tr
de CLEM = 2,44 min EM por IQEN m/z 350 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

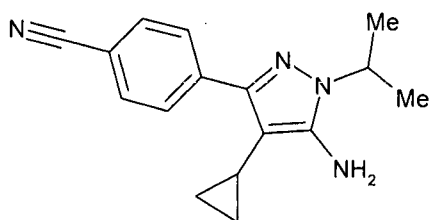
25

Las siguientes Preparaciones ilustran la síntesis de ciertos materiales de partida e intermedios que se han usado en los Ejemplos anteriores.

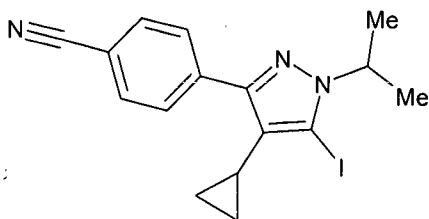
Preparación 1: 4-[Ciano(ciclopropil)acetil]benzonitrilo



- 5 Una solución 2,5 molar de n-butil litio (114 ml, 285 mmol) en hexano se añadió a una solución enfriada (-78 °C) de diisopropilamina (38,3 ml, 273 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml). Después, esta mezcla de reacción fría se dejó en agitación durante 1 hora, tiempo después del cual se añadió ciclopropilacetronitrilo (20,8 ml, 261 mmol) a una velocidad suficiente como para
- 10 mantener la temperatura por debajo de -60 °C. Después, esta mezcla se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora, tiempo después del cual se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-ciano-benzoico (40 g, 248 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura por debajo de -60 °C. Después, esta mezcla se calentó lentamente
- 15 a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, tiempo después del cual se inactivó en una solución acuosa al 10 % (peso/volumen) de ácido cítrico (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite de color pardo
- 20 (52,7 g, 100 %). Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). EM por IQEN m/z 243 [M-H]⁻

Preparación 2: 4-(5-Amino-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

Se añadieron clorhidrato de isopropilhidrazina (31,4 g, 284 mmol) y diisopropiletilamina (90 ml, 517 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 1** (54,3 g, 258 mmol) en etanol (550 ml) seguido de ácido acético (88,7 ml, 1550 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (2 x 300 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido. Este sólido se trituró con *terc*-butil metil éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (53,41 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,35 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

Preparación 3: 4-(4-Ciclopropil-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

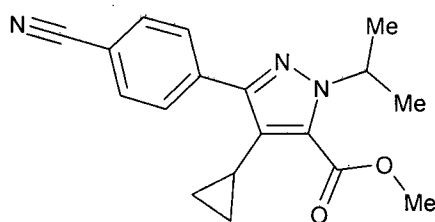
Se añadió ácido acético (6,45 ml, 113 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del compuesto descrito en la **Preparación 2** (10 g, 37,5 mmol) en

acetonitrilo (150 ml). Esta solución fría se dejó en agitación durante 15 minutos, tiempo después del cual se añadió una solución de yoduro potásico (15,6 g, 93,9 mmol) en agua (50 ml) seguido de una solución de nitrito de *terc*-butilo (11,2 ml, 93,9 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Esta mezcla se agitó a 0 °C

5 durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2,5 horas. Se inactivó sobre una solución acuosa de metabisulfito sódico (2 M, 300 ml) y se basificó con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico. Esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100

10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido de color amarillo. Este sólido se trituró con éter dietílico, dando un sólido de color amarillo (11,5 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,40 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,70 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

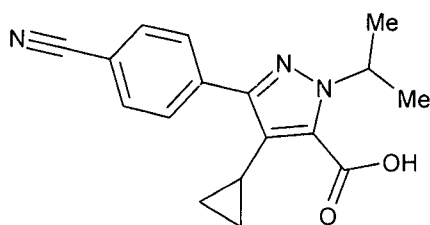
15 **Preparación 4:** 3-(4-Cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 3**, se preparó el

20 compuesto del título en forma de un sólido (1,16 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,20 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,25 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

Preparación 5: Ácido 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



Procedimiento A

- 5 Se añadió una solución 2,5 molar de n-butil litio (7,95 ml, 19,9 mmol) en hexano a una solución enfriada (-78 °C) del compuesto descrito en la **Preparación 3** (5 g, 13,26 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Esta mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, tiempo después del cual se burbujeó dióxido de carbono a través de la solución durante 1,5 horas. Después, la mezcla de
- 10 reacción se inactivó sobre una solución acuosa de hidróxido sódico (2,5 M, 250 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron de nuevo con una solución acuosa de hidróxido sódico (2,5 M, 50 ml). Después, las fases acuosas básicas combinadas se acidificaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) y se extrajeron
- 15 con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido de color amarillo. Este sólido se trituró con pentano, dando un sólido de color blanquecino (2,45 g, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,30 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 5,40 (m, 1H),
- 20 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

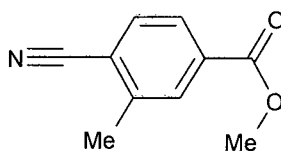
Procedimiento B

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,

pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 4**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,408 g, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0,20 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

5

Preparación 6: 4-Ciano-3-metilbenzoato de metilo



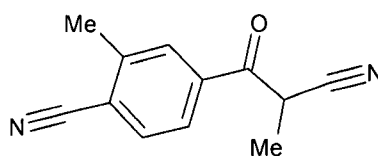
Procedimiento A

Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8 g, 14,43 mmol) y cianuro de cinc (5,08 g, 43,3 mmol) seguido de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio
 10 (6,61 g, 7,22 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (16,53 g, 72 mmol) en dimetilformamida (20 ml). Esta mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas, tiempo después del cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A la mezcla en bruto se le añadió acetato de etilo (1000 ml) y la suspensión resultante se filtró.
 15 El filtrado se lavó con agua (1000 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 5 % en pentano,
 20 dando el compuesto del título en forma de un sólido (13,7 g, 88 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,60 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,00 (d, 1H).

Procedimiento B

Se añadió ferrocianuro potásico trihidrato (3,70 g, 17,5 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (4,00 g, 17,46 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) seguido de carbonato sódico (1,85 g, 17,5 mmol) y acetato de paladio (78 mg, 0,35 mmol). Esta mezcla se calentó a 120°C durante 15 horas, tiempo después del cual se inactivó sobre agua (150 ml) y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido (2,53 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,60 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,00 (d, 1 H).

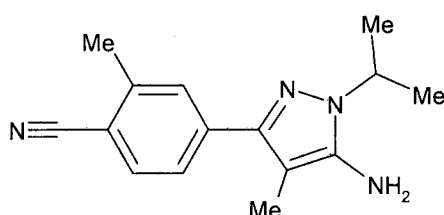
Preparación 7: 4-(2-Cianopropanoil)-2-metilbenzonitrilo



Se añadió una solución de propionitrilo (97 µl, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (55 mg, 1,37 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos y después se añadió una solución del compuesto descrito en la **Preparación 6** (200 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se inactivo sobre una solución acuosa al 10 % (peso/volumen) de ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se

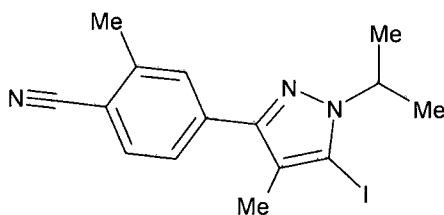
filtraron y se evaporaron a presión reducida. Este material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 20 % en heptano, dando el compuesto del título en forma de un sólido (60 mg, 27 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,65 (d, 3H), 2,65 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (d, 1H).

Preparación 8: 4-(5-Amino-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 7**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (458 mg, 89 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,49 (d, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,65 (d, 1H).

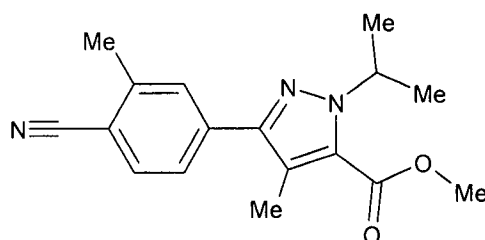
Preparación 9: 4-(5-Yodo-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo



Se añadió nitrito de isoamilo (21,4 ml, 160 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 8** (10,19 g, 40 mmol) en diyodometano (110 ml). Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, dando un sólido de color rojo. Este sólido se trituró con metanol, dando un sólido de color naranja (7,8 g, 53 %). RMN ^1H

(400 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (d, 2H).

Preparación 10: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

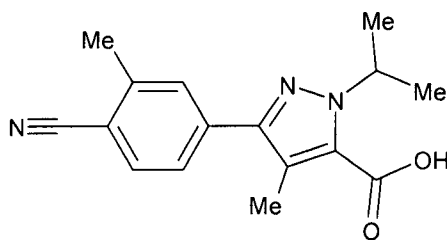


5

Se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,05 g, 1,28 mmol) y trietilamina (1,43 ml, 10,2 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 9** (3,12 g, 8,54 mmol), en metanol (150 ml), en un reactor a presión. Esta mezcla se presurizó a 689,48 kPa (100 libras por pulgada cuadrada) sobre monóxido de carbono y se calentó a 100 °C durante 8 horas. Después, se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se evaporó a presión reducida, dando un sólido de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 10 % en heptano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,31 g, 91 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (m, 1H).

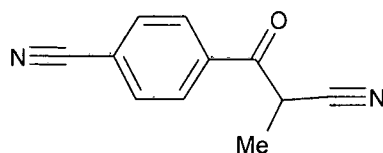
15

Preparación 11: Ácido 3-(4-ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



Se añadió hidróxido sódico (0,46 g, 11,7 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 10** (2,31 g, 7,77 mmol) en metanol (50 ml) y agua (2,8 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M). Esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido de color amarillo (2,2 g 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (m, 1 H).

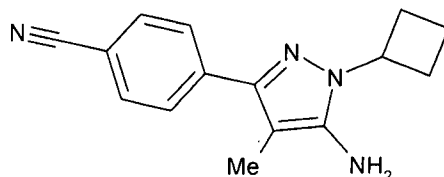
Preparación 12: 4-(2-Cianopropanoil)benzonitrilo



Se añadieron *tert*-butóxido potásico (7,76 g, 69,2 mmol) y propionitrilo (4,84 ml, 69,2 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-ciano-benzoico (11,15 g, 69,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se inactivó sobre una solución acuosa al 10 % (peso/volumen) de ácido cítrico (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Este residuo en bruto se trituroó con *tert*-butil metil éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (7,00 g, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,65 (d, 3H), 4,35 (m, 1H), 7,85 (d, 2H),

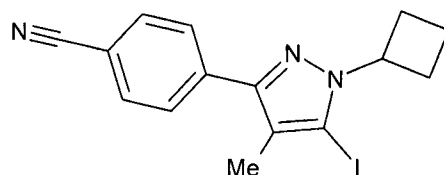
8,10 (d, 2H).

Preparación 13: 4-(5-Amino-1-ciclobutil-4-metil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo



5 Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 12**, y clorhidrato de ciclobutilhidrazina, se preparó el compuesto del título en forma de una goma (110 mg, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,85 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 14: 4-(1-Ciclobutil-5-yodo-4-metil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

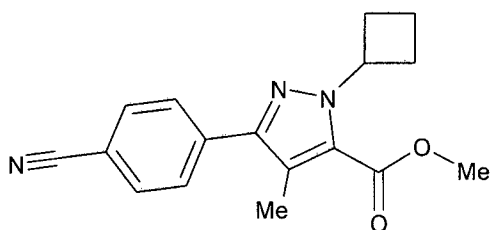


10

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 13**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (7,38 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,85 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

15

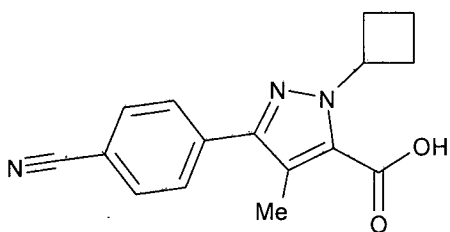
Preparación 15: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclobutil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**,
 5 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 14**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,75 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,85 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,55 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

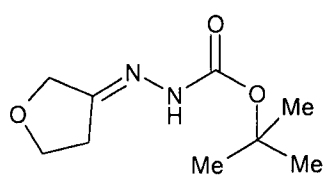
Preparación 16: Ácido 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

10



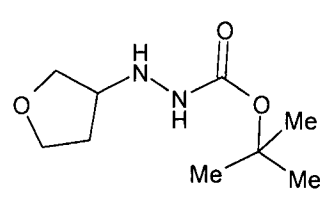
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,
 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 15**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (0,54 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz,
 15 CDCl₃): δ 1,85 (m, 2H), 2,45 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,70 (d, 2H),
 7,80 (d, 2H).

Preparación 17: (2E)-2-(Dihidrofuran-3(2H)-ilideno)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo



Se añadió una solución de éster *terc*-butilico del ácido
5 hidrazinacarboxílico (8,85 g, 67 mmol) en etanol (30 ml) a una solución de
dihidro-furan-3-ona (5,78 g, 67 mmol) en etanol (100 ml). Esta mezcla se
calentó a reflujo durante 19 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y
se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto resultante se repartió
entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La fase acuosa se basificó y se
10 extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se
secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión
reducida, dando un aceite (10,56 g, 79 %). EM por IQPA m/z 201 [MH]⁺

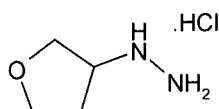
Preparación 18: 2-(Tetrahidrofurano-3-il)hidrazinacarboxilato de (+/-)-*terc*-butilo



15 Se añadió cianoborohidruro sódico (10 g, 160 mmol) a una mezcla del
compuesto descrito en la **Preparación 17** (10,56 g, 53 mmol) y ácido acético
(150 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y
después se neutralizó con hidróxido sódico acuoso (1 M), antes de extraerse
20 con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron
con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (100 ml), se

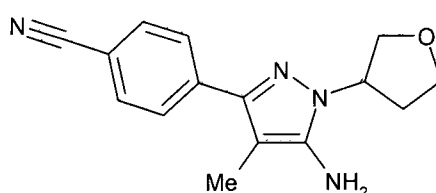
secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido (8,14 g, 76 %). EM por IQPA m/z 203 [MH]⁺

Preparación 19: Clorhidrato de (+/-)-tetrahidrofuran-3-ilhidrazina



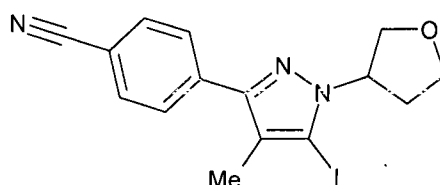
- 5 El compuesto descrito en la **Preparación 18** (8,14 g, 40 mmol) se agitó en una solución de cloruro ácido en 1,4-dioxano (4 M, 60 ml), a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió una solución de hidrógeno cloruro en 1,4-dioxano (4 M, 20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas más, tiempo después del cual se evaporó a presión
- 10 reducida, dando un sólido (5,60 g, 100 %). EM por IQPA m/z 103 [MH]⁺

Preparación 20: (+/-)-4-[5-Amino-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo



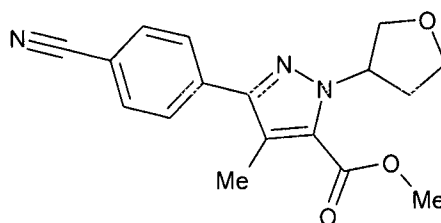
- Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero
- 15 usando el compuesto descrito en la **Preparación 12**, y el compuesto descrito en la **Preparación 19**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,00 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,05 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 21: (+/-)-4-[5-Yodo-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-3-il] benzonitrilo



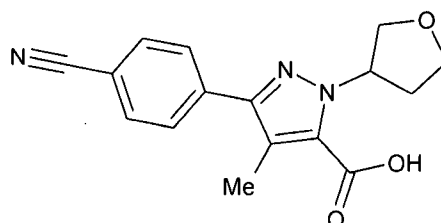
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 20**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (7,78 g, 68 %). EM por IQEN m/z 380 [MH]⁺

Preparación 22: (+/-)-3-(4-Cianofenil)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



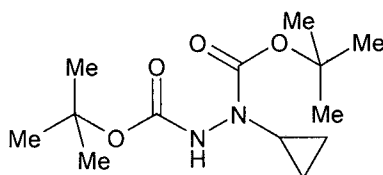
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 21**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (4,16 g, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 23: Ácido (+/-)-3-(4-cianofenil)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico



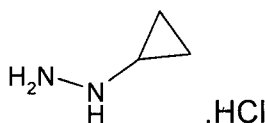
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 22**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,29 g, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 24: 1-ciclopropilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo



Se añadió una solución de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (115 g, 500 mmol) en tetrahydrofurano (1000 ml) a una solución enfriada (-78 °C) de bromuro de ciclopropilmagnesio (2 M, 1000 ml, 500 mmol) en tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, tiempo después del cual se inactivó sobre ácido acético (30 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta mezcla se repartió entre agua (2000 ml) y acetato de etilo (1500 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando un sólido, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 3,33 % acetato de etilo en pentano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 g, 33 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,65 (m, 4H), 1,30 - 1,50 (m, 18H), 2,70 (m, 1H).

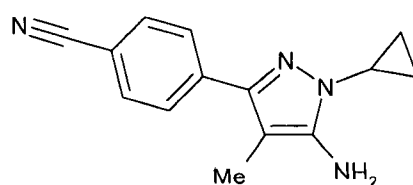
Preparación 25: Clorhidrato de ciclopropilhidrazina



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 19**,

pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 24**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 g, 73 %). RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 0,50 (m, 4H), 2,55 (m, 1H).

Preparación 26: 4-(5-Amino-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo

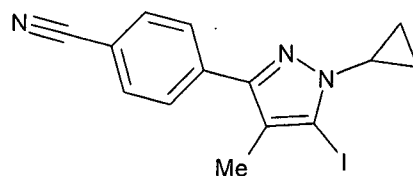


5

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando los compuestos obtenidos en la Preparación 12, y la **Preparación 25**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,24 g, 71 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

10

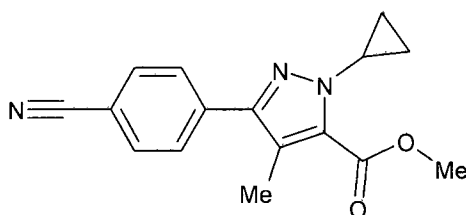
Preparación 27: 4-(1-Ciclopropil-5-yodo-4-metil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo



15

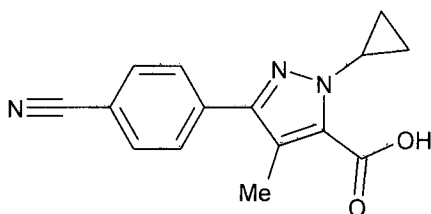
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 26**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (4,9 g, 54 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 28: 3-(4-Cianofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



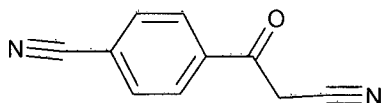
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**,
 5 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 27**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (1,39 g, 85 %). RMN ^1H (400 MHz,
 CDCl_3): δ 1,05 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (m, 1H),
 7,70 (m, 4H).

Preparación 29: Ácido 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-
 10 carboxílico



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,
 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 28**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (76 mg, 80 %). RMN ^1H (400 MHz,
 15 CDCl_3): δ 1,10 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 7,75 (m, 4H).

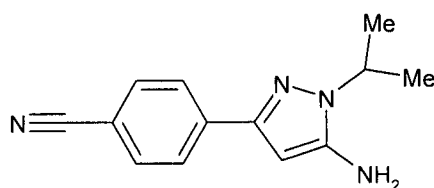
Preparación 30: 4-(Cianoacetil)benzonitrilo



Se añadió una solución de acetonitrilo (9,22 ml, 176 mmol) en

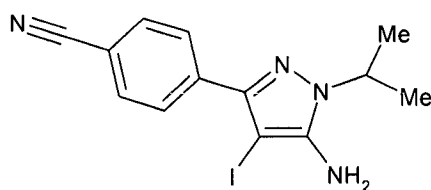
tetrahidrofurano (320 ml) a hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (11,80 g, 294 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió éster metílico del ácido 4-ciano-benzoico (23,70 g, 147 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se inactivó sobre una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Este residuo se trituró con acetato de etilo al 20 % en heptano, dando el compuesto del título en forma de un sólido (23,17 g, 93 %). EM por IQEN m/z 169 [M-H]⁻

Preparación 31: 4-(5-Amino-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 30**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (4,40 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (d, 6H), 4,40 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

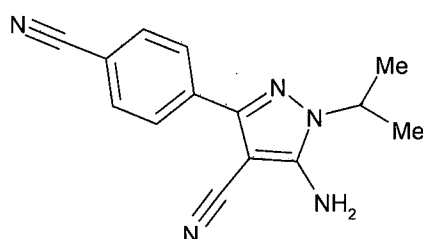
Preparación 32: 4-(5-Amino-4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo



Se añadió N-yodosuccimida (1,73 g, 7,69 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 31** (1,45 g, 6,41 mmol) en acetonitrilo

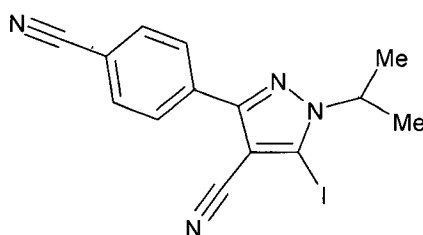
(25,6 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido. Esta mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 30 % en pentano, dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,91 g, 85 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,40 (d, 6H), 4,55 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

10 **Preparación 33:** 5-Amino-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al de la **Preparación 6**, pero usando el compuesto descrito para la **Preparación 32**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (920 mg, 86 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (d, 6H), 4,25 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

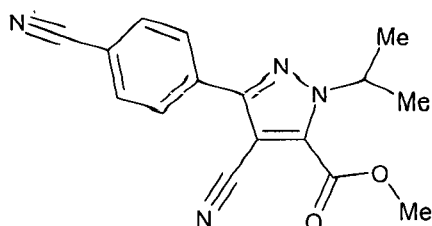
Preparación 34: 3-(4-Cianofenil)-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 33**, se preparó el compuesto

del título en forma de un sólido (6,1 g, 85 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 4,75 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

Preparación 35: 4-Ciano-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

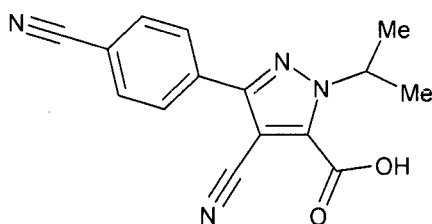


5

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 34**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,55 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 4,05 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

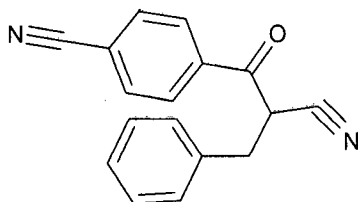
10

Preparación 36: Ácido 4-ciano-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico

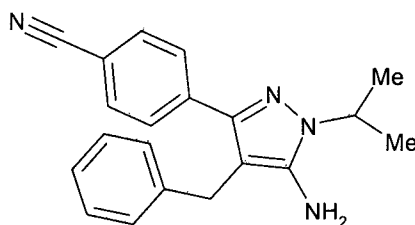


15

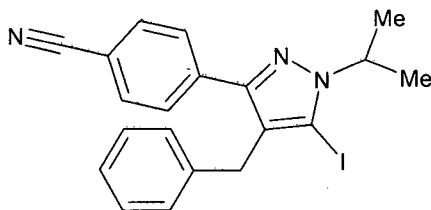
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 35**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,89 g, 62 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (d, 6H), 5,60 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

Preparación 37: 4-(2-Ciano-3-fenilpropanoil)benzonitrilo

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 1**, pero usando 3-fenilpropionitrilo, se preparó el compuesto del título en forma de un
 5 aceite (2,43 g, 30 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,25 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 4,45 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,80 (d, 2H), 8,00 (d, 1H).

Preparación 38: 4-(5-Amino-4-bencil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero
 10 usando el compuesto descrito en la **Preparación 37**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,55 g, 53 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

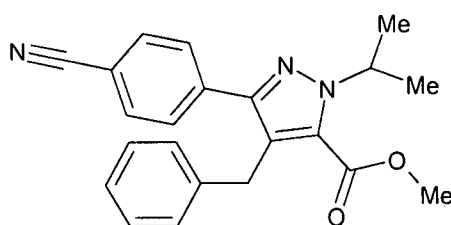
Preparación 39: 4-(4-Bencil-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

15

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero

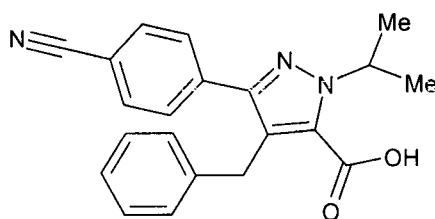
usando el compuesto descrito en la **Preparación 38**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,13 g, 62 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 4,00 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

5 **Preparación 40:** 4-Bencil-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 39**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,7 g, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 3,75 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,45 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,60 (m, 4H).

Preparación 41: Ácido 4-bencil-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico

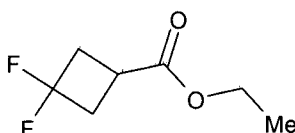


15

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 40**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,63 g, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,55 (d, 6H), 4,25 (s, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,10 (m, 1H),

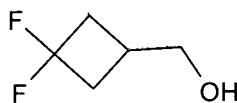
7,20 (m, 2H), 7,65 (m, 4H).

Preparación 42: Éster etílico del ácido (3,3-difluorociclobutano)carboxílico



Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (4 ml, 29,5 mmol) a una
 5 solución enfriada (-4 °C) de éster etílico del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico
 (2,80 g, 15 mmol) (preparada de acuerdo con Tetrahedron Letters (1967), (47),
 4729-31) en diclorometano (100 ml). Esta mezcla se dejó calentar a
 temperatura ambiente y después se agitó durante 88 horas, tiempo después
 del cual se inactivó sobre una mezcla de carbonato sódico y hielo y se dejó en
 10 agitación durante 10 minutos. Después, esta mezcla se extrajo con
 diclorometano (3 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron
 sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un
 aceite. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna
 eluyendo con diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un
 15 aceite de color amarillo (2,30 g, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (t,
 3H), 2,60-3,00 (m, 4H), 4,15 (c, 2H).

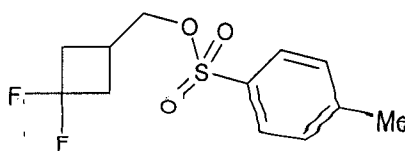
Preparación 43: (3,3-Difluoro-ciclobutil)metanol



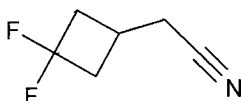
Se añadió una solución del compuesto descrito en la **Preparación 42**
 20 (2,30 g, 14 mmol), en éter dietílico (14 ml), a una suspensión de hidruro de litio
 y aluminio (1,17 g, 30,8 mmol), en éter dietílico (70 ml), enfriado a -45 °C. Esta
 mezcla se agitó a -45 °C durante 1 hora y después se calentó a -10 °C durante

1 hora. Después, se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas, tiempo después del cual se enfrió a 4 °C y se inactivó con adición secuencial de agua (1,2 ml), una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (1,2 ml) y finalmente agua (3,6 ml). Después, se añadió éter dietílico (50 ml) y la solución se dejó en agitación durante 90 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando una solución al 45 % del compuesto del título en éter dietílico (1,56 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,30 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,65 (m, 2H).

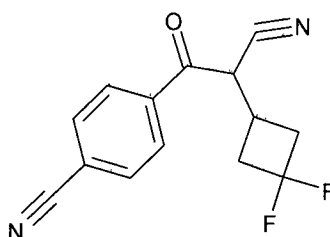
Preparación 44: (3,3-Difluorociclobutil)metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (19,4 g, 102 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 43** (4,29 g, 35,2 mmol) en piridina (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se repartió entre salmuera (50 ml) y éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando una goma. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 5 % en pentano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,31 g, 44 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

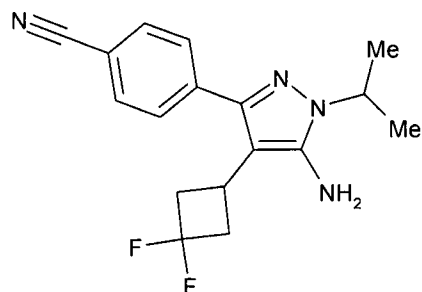
Preparación 45: (3,3-Difluorociclobutil)acetonitrilo

Se añadió cianuro sódico (1,91 g, 38,9 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 44** (4,30 g, 15,56 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después de este tiempo se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre salmuera (50 ml) y éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite (1,72 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,85 (m, 2H).

Preparación 46: 4-[Ciano(3,3-difluorociclobutil)acetil]benzonitrilo

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 45**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,89 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 4,40 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

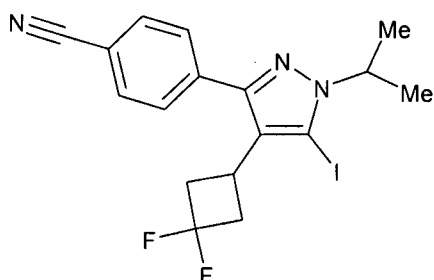
Preparación 47: 4-[5-Amino-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero
5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 46**, se preparó el compuesto
del título en forma de un sólido (1,53 g, 67 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ
1,55 (d, 6H), 2,65 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 7,55 (d, 2
H), 7,65 (d, 2 H).

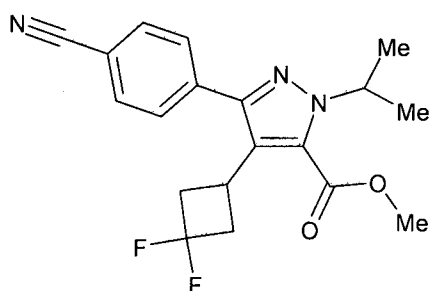
Preparación 48: 4-[4-(3,3-Difluorociclobutil)-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo

10



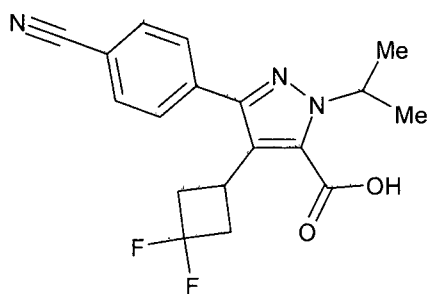
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 8**, pero
usando el compuesto descrito en la **Preparación 47**, se preparó el compuesto
del título en forma de un sólido (0,70 g, 39 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ
15 1,55 (d, 6H), 2,60-3,00 (m, 4H), 3,40 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,70
(d, 1H).

Preparación 49: 3-(4-Cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



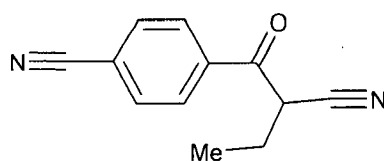
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**,
 5 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 48**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,30 g, 50 %). T_r de CLEM = 1,79 min EM por IQEN m/z 360 $[M-H]^+$

Preparación 50: Ácido 3-(4-cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico

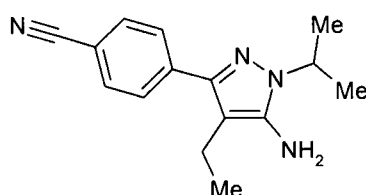


10

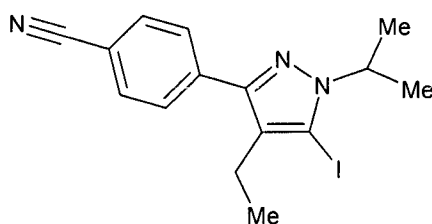
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,
 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 49**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (0,25 g, 88 %). RMN 1H (400 MHz,
 CD₃OD): δ 1,50 (d, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 5,40 (m, 1H),
 15 7,60 (d, 2H), 7,80 (m, 2H).

Preparación 51: 4-(2-Cianobutanoil)benzonitrilo

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 1**, pero usando butironitrilo, se preparó el compuesto del título en forma de una goma
5 (800 mg, 65 %). EM por IQEN m/z 197 $[M-H]^+$.

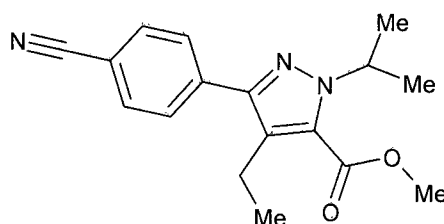
Preparación 52: 4-(5-Amino-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 51**, se preparó el compuesto
10 del título en forma de un sólido de color blanco (691 mg, 64 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,15 (t, 3H), 1,50 (d, 6H), 2,50 (c, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 53: 4-(4-Etil-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

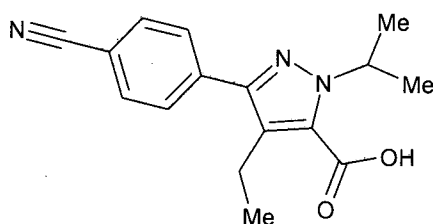
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 52**, se preparó el compuesto
15 del título en forma de un sólido (9,00 g, 63 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,15 (t, 3H), 1,50 (d, 6H), 2,60 (c, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 54: 3-(4-Cianofenil)-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



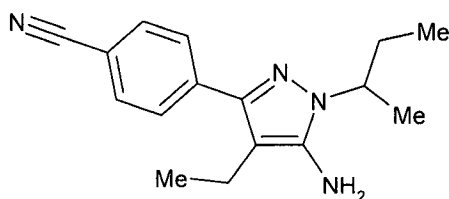
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**,
 5 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 53**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (2,45 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz,
 CDCl₃): δ 1,20 (t, 3H), 1,55 (d, 6H), 2,80 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,45 (m, 1H),
 7,75 (m, 4H).

Preparación 55: Ácido 3-(4-cianofenil)-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-
 10 carboxílico



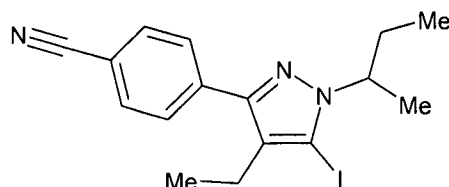
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,
 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 54**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (2,00 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz,
 15 CDCl₃): δ 1,25 (t, 3H), 1,55 (d, 6H), 2,90 (c, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,75 (m, 4H).

Preparación 56: (+/-)-4-(5-Amino-1-sec-butil-4-etil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo



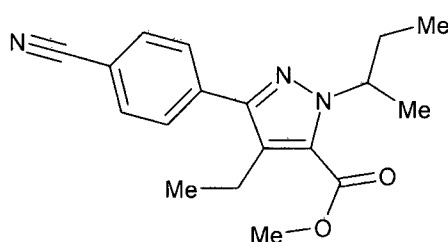
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 51** y clorhidrato de (+/-)-sec-butil-hidrazina, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (630 mg, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,55 (c, 2H) 3,25 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 57: (+/-)-4-(1-sec-butil-4-etil-5-yodo-1H-pirazol-3-il) benzonitrilo



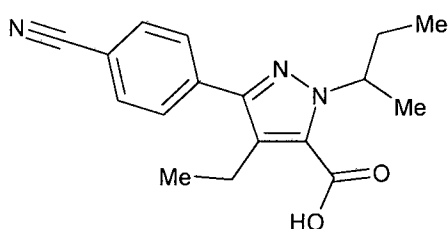
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 56**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (16,00 g, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,60 (c, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Preparación 58: (+/-)-1-sec-Butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

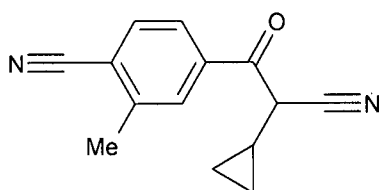


Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**,
 5 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 57**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (1,03 g, 42 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,80 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,80 (m, 2H) 3,95 (s, 3H), 5,20 (m, 1H), 7,75 (m, 4H).

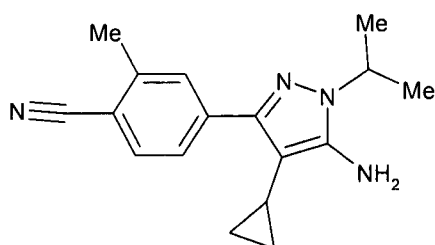
Preparación 59: Ácido (+/-)-1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-1H-pirazol-5-carboxílico



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,
 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 58**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,54 g, 54 %). RMN ^1H (400 MHz,
 15 CDCl_3): δ 0,85 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,55 (d, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,75 (m, 4H).

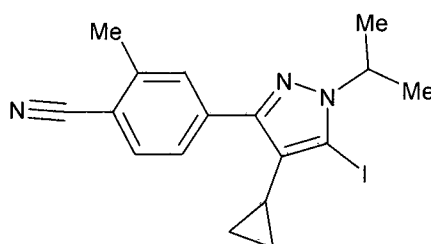
Preparación 60: 4-[Ciano(ciclopropil)acetil]-2-metilbenzonitrilo

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 1**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 6**, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó con el tiempo (3,39 g, 53 %). EM por IQPA m/z 225 [MH]⁺

Preparación 61: 4-(5-Amino-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

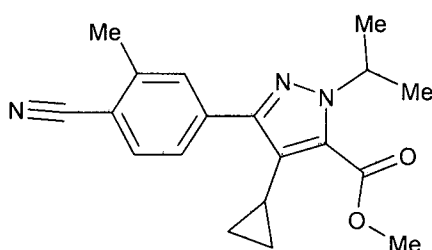
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 2**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 60**, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (5,23 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,35 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).

Preparación 62: 4-(4-Ciclopropil-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metil benzonitrilo



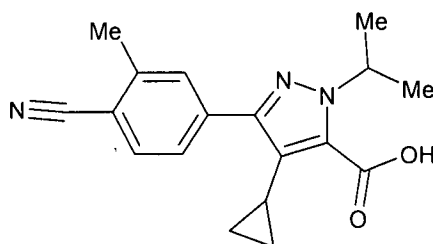
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 9**, pero
 5 usando el compuesto descrito en la **Preparación 61**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,8 g, 57 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0,35 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,65 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H).

Preparación 63: 3-(4-Ciano-3-metilfenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



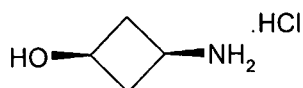
Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 10**, pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 62**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,50 g, 80 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0,20 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,60 (s, 3H),
 15 3,95 (s, 3H), 5,30 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (d, 1H).

Preparación 64: Ácido 3-(4-ciano-3-metilfenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 11**,
 5 pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 63**, se preparó el
 compuesto del título en forma de un sólido (0,43 g, 94 %). RMN ^1H (400 MHz,
 CDCl_3): 0,30 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,55 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,60 (s, 3H),
 5,45 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (d, 1H).

Preparación 65: Clorhidrato de *cis*-3-aminociclobutanol

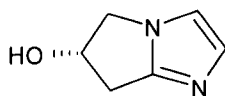


10

Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 19**,
 pero usando carbamato de (*cis*) *terc*-butil-3-hidroxiciclobutilo (Allweys), se
 preparó el compuesto del título en forma de un sólido (0,14 g, 99 %). RMN ^1H
 (400 MHz, CD_3OD): δ 2,05 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 4,05 (m, 1H).

15

Preparación 66: (S)-6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-6-ol



Etapas 1

Se añadieron imidazol (93,73 g, 1,26 mol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo
 (145,3 g, 0,96 mol) a una solución de (S)-4-hidroxi-2-pirrolidona (92,8 g, 0,92
 20 mol) en dimetilformamida (560 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas, tiempo después del cual se vertió sobre hielo y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,2 M, 300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando (S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-pirrolidin-2-ona en forma de un sólido (200 g, 100 %).

Etapas 2

Se añadió carbonato de cesio (800 g, 2,48 mol) a una mezcla del compuesto aislado en la **Etapas 1** (180 g, 0,84 mol) en diclorometano (5400 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (180 g, 0,95 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con agua (1500 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, la fase orgánica se separó y se lavó con agua (5 x 1000 ml). Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando (S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-5-etoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol en forma de un líquido (202 g, 97 %).

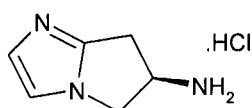
Etapas 3

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno etanólico (1 M, 420 ml) a una solución de aminoacetaldehído dietil acetal (55,1 g, 0,14 mol) y el compuesto aislado en la **Etapas 2** (101 g, 0,41 mol) en etanol (1500 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en éter, dando [(S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il]-(2,2-dietoxi-etil)-amina en forma de un sólido (201 g, 78 %).

Etapa 4

Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,625 M, 1000 ml) a una mezcla del compuesto aislado en la **Etapa 3** (207 g, 0,625 mol) en 1,4-dioxano (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se
5 enfrió a temperatura ambiente, antes de lavarse con éter dietílico (3 x 300 ml). La fase acuosa se basificó con carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (20 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml) se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (55,5 g, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ 2,45 (m,
10 1H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,95 (m, 1H).

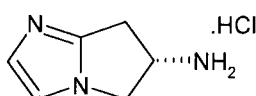
Preparación 67: Clorhidrato de (R)-(6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-a]imidazol-6-il)amina



15 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (93,1 g, 461 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 66** (Etapa 4) (48 g), 384 mmol) y trifenilfosfina (121 g, 461 mmol) en tetrahidrofurano (1800 ml), enfriado a 10°C, seguido de difenilfosforilazida (98,8 g, 461 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó a presión
20 reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 33 % en pentano. Las fracciones limpias se concentraron a presión reducida, hasta un volumen reducido (150 ml), que se diluyó con etanol (1000 ml). Después, se añadió paladio al 10 % sobre carbón. La mezcla se hidrogenó a 1 atmósfera. Después, se filtró, y el filtrado se

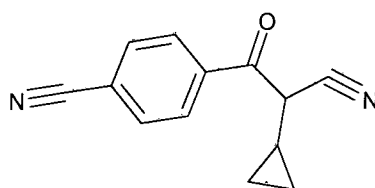
concentró a presión reducida, dando un volumen reducido (500 ml). Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno etanólico (10 M, 50 ml), el sólido que se formó se filtró y se lavó con etanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido (30 g, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 2,95 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H).

Preparación 68: Clorhidrato de (S)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-6-il)amina



Usando un procedimiento similar al descrito para la **Preparación 67**, pero usando (R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-6-ol. El compuesto del título se preparó en forma de un sólido (32,65 g, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 2,95 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H).

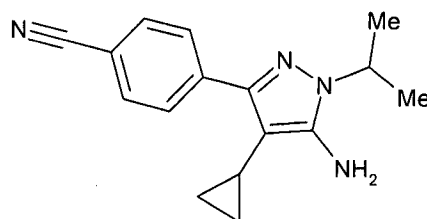
Preparación 69: 4-[Ciano(ciclopropil)acetil]benzonitrilo



Se añadió una solución 2,5 molar de n-butil litio (114 ml, 285 mmol) en hexano a una solución enfriada ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) de diisopropilamina (38,3 ml, 273 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml). Después, esta mezcla de reacción fría se dejó en agitación durante 1 hora, tiempo después del cual se añadió ciclopropilacetronitrilo (20,8 ml, 261 mmol) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura por debajo de $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Después, esta mezcla se dejó en agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, tiempo después del cual se añadió una

solución de éster metílico del ácido 4-ciano-benzoico (40 g, 248 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura por debajo de -60 °C. Después, esta mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas tiempo después del cual se
5 inactivó sobre una solución acuosa al 10 % (peso/volumen) de ácido cítrico (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite de color pardo (52,7 g, 100 %). Este material se usó en etapas posteriores sin purificación
10 adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). EM por IQEN m/z 243 [M-H]⁻

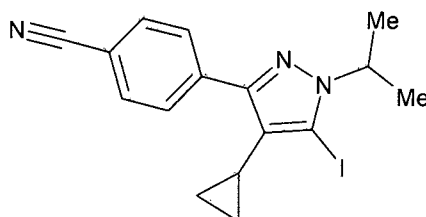
Preparación 70: 4-(5-Amino-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo



Se añadieron clorhidrato de isopropilhidrazina (31,4 g, 284 mmol) y
15 diisopropiletilamina (90 ml, 517 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 69** (54,3 g, 258 mmol) en etanol (550 ml) seguido de ácido acético (88,7 ml, 1550 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y una solución
20 saturada acuosa de carbonato ácido sódico (2 x 300 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

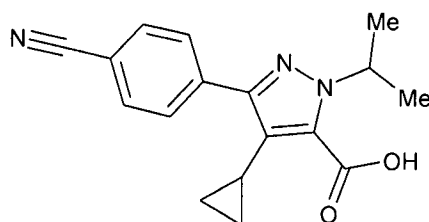
evaporaron a presión reducida, dando un sólido. Este sólido se trituró con *terc*-butil metil éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (53,41 g, 78 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,35 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

5 **Preparación 71:** 4-(4-Ciclopropil-5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo



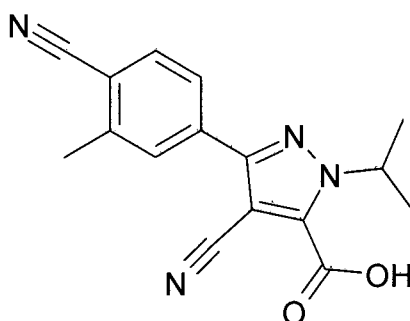
Se añadió ácido acético (48 ml, 845 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del compuesto descrito en la **Preparación 70** (75 g, 282 mmol) en acetonitrilo (1125 ml). Esta solución fría se dejó en agitación durante 15 minutos, tiempo
 10 después del cual se añadió una solución de yoduro potásico (117 g, 704 mmol) en agua (375 ml) seguido de una solución de nitrito de *terc*-butilo (83,7 ml, 704 mmol) en acetonitrilo (375 ml) durante 15 minutos. Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 16 horas. El sólido resultante que precipitó en la mezcla de
 15 reacción se retiró por filtración. La torta obtenida se preparó en una suspensión usando una solución al 10 % p/p de tiosulfato sódico (200 ml). La suspensión se agitó durante 2 horas, se filtró, se aclaró con agua (2 x 100 ml) y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido
 20 (73,3 g, 69 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,40 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,70 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

Preparación 72: Ácido 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



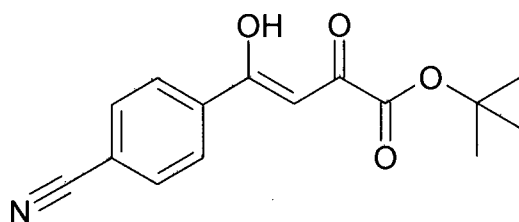
Se añadió una solución 2,5 molar de n-butil litio (137 ml, 342 mmol) en
5 hexano a una solución enfriada (-78 °C) del compuesto descrito en la
Preparación 71 (145 g, 340 mmol) en tetrahidrofurano (1450 ml). Esta mezcla
se agitó a -78 °C durante 30 minutos, tiempo después del cual dióxido de
carbono se burbujeó a través de la solución durante 1 hora. Después, la mezcla
de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa del 10 % p/p
10 de ácido cítrico (900 ml). Después, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa
se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron
y se evaporaron a sequedad, proporcionando un sólido de color naranja que se
puso en suspensión en metil tero-butil éter (1000 ml) y se extrajo con una
solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 1400 ml). Después, la fase acuosa
15 se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 350 ml) a pH 5,
formándose un precipitado que se retiró por filtración. La torta obtenida se lavó
con agua (100 ml) y se secó, dando el compuesto del título en forma de un
sólido de color pardo pálido (61 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,30 (m,
2H), 0,95 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95
20 (d, 2H).

Preparación 73: Ácido 4-ciano-5-(4-ciano-3-metil-fenil)-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico



Usando procedimientos similares los descritos en las **Preparaciones 1, 2, 32, 33, 34, 10 y 11** pero usando el compuesto descrito en la **Preparación 6**, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (79 mg, 83 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,61 (d, 6H), 2,63 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,96-8,03 (m, 2H).

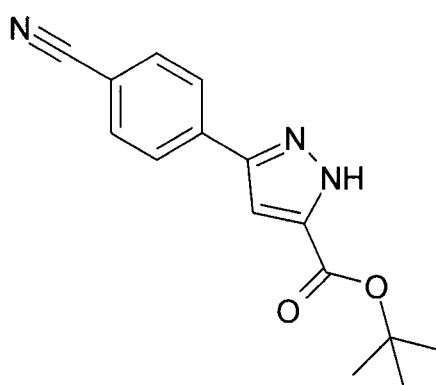
Preparación 74: Éster terc-butílico del ácido (Z)-4-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-2-oxo-but-3-enoico



Una solución de 4-acetilbenzonitrilo (13,2 g, 90,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se enfrió a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmol) durante 30 minutos. La solución se agitó a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora antes de añadir oxalato de di-terc-butilo (22,1 g, 109 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La suspensión se vertió en agua (250 ml) que contenía

cloruro de amonio (53,5 g, 1,0 mol) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml + 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo sólido de color oscuro. El residuo se trituró con éter dietílico (130 ml) y el residuo se filtró y se secó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (7,13 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (9 H, s), 7,01 (1 H, a), 8,01-8,23 (4 H, m).

Preparación 75: Éster terc-butílico del ácido 5-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico

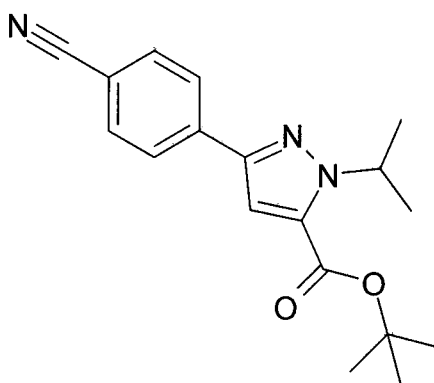


10

El compuesto descrito en la **Preparación 74** (7,08 g, 25,9 mmol) se suspendió en acetonitrilo (50 ml) y hidrazina monohidrato (64-65 % p/p; 3,9 ml, 52 mmol) y se añadió ácido acético (4,5 ml, 4,7 g, 79 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, dando un sólido de color amarillo que se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se aisló y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,45 g, 27,7 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,5 (9 H, s), 7,4 (1 H, s), 7,9 (2 H, m), 8,0 (2 H, m).

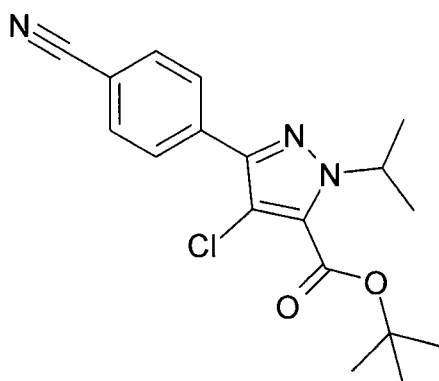
20

Preparación 76: Éster terc-butílico del ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico



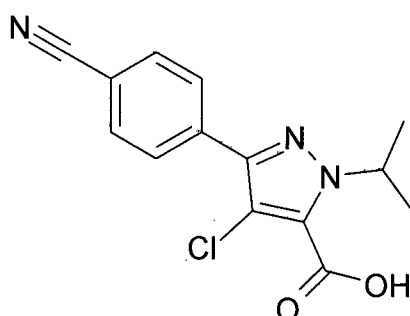
Se añadieron carbonato potásico (16,1 g, 117 mmol) y 2-yodo-propano
 5 (8,73 ml, 87,4 mmol) a una solución del compuesto descrito en la **Preparación 75** (15,7 g, 58,3 mmol) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos
 10 orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, proporcionando un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en pentano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de
 15 color blanco (16,3 g, 90 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 6H), 1,60 (s, 9H), 5,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

Preparación 77: Éster terc-butilico del ácido 4-cloro-5-(4-ciano-fenil)-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico



Una solución del compuesto descrito en la **Preparación 76** (1,62 g, 5,2
5 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se trató con N-clorosuccinimida (1,39 g, 10,4
mmol) y ácido trifluoroacético (1,31 g, 11,5 mmol). La mezcla resultante se
agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a
presión reducida. El residuo de color rosa resultante se repartió entre acetato
de etilo (100 ml) y una solución acuosa al 10 % p/p de metabisulfito sódico (100
10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y se concentró a presión
reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en heptano),
proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco
(772 mg, 2,23 mmol, 43 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (d, 9H), 5,29 (m,
15 1H), 7,95 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

Preparación 78: Ácido 4-cloro-5-(4-ciano-fenil)-2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol) a una solución del
 5 compuesto descrito en la **Preparación 77** (768 mg, 2,22 mmol) en
 tetrahydrofurano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 70 horas.
 Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró a presión
 reducida y el residuo se repartió entre hidróxido sódico acuoso 1 M (10 ml) y
 acetato de etilo (10 ml). La fase acuosa se neutralizó a pH 7 usando cloruro de
 10 hidrógeno acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los
 extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se
 concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en
 forma de un sólido de color blanco (284 mg, 0,98 mmol, 44 %). RMN ¹H (400
 MHz, d₆-DMSO): δ 1,4 (6 H, d), 5,4 (1 H, cd), 7,9 (2 H, m), 8,0 (2 H, m).

15 Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos
 materiales de partida usados en los procedimientos anteriores son condiciones
 de reacción convencionales y apropiadas para su realización o preparación, así
 como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien
 conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes
 20 bibliográficos y a los Ejemplos y Preparaciones del presente documento.

Datos Biológicos

Se determinaron los valores de K_i de antagonistas del receptor de progesterona (PRA) para los 5 compuestos de los ejemplos usando el ensayo funcional *in vitro* para el receptor de progesterona como se describe en 1.0 anterior:

Ejemplo N°	K_i de PR (nM)
1	19,8
2	9,39
3	13,9
4	7,06
5	7,92
6	145
7	9,73
8	162
9	836
10	285
11	18,6
12	17,2
13	34,8
14	302
15	280

Ejemplo N°	K_i de PR (nM)
16	42,8
17	42,2
18	38,2
19	51,4
20	3,78
21	8,27
22	6,67
23	10,2
24	19,4
25	24,5
26	86,1
27	161
28	171
29	235
30	30,9
31	36,3
32	34,6
33	7,11
34	18,9
35	11,2
36	12
37	13,4
38	>57,2

Ejemplo N°	Ki de PR (nM)
39	17,8
40	17,5
41	25
42	27,3
43	26
44	40,8
45	104
46	>2010
47	-
48	5,27
49	4,94
50	3,59
51	4,65
52	5,7
53	7,38
54	8,45
55	13,8
56	82,6
57	7,43
58	6,87
59	7,84
60	42,1
61	8,29

Ejemplo N°	Ki de PR (nM)	
62	3,09	
63	6,24	
64	10,9	
65	3,55	
66	3,56	
67	4,4	
68	6,38	
69	3,4	
70	5,51	
71	8,25	
72	13,3	
73	29,1	
74	18,5	
75	-	
76	Rac	26,9
	Ent 1	22,3
	Ent 2	147
77	Rac	28,2
	Ent 1	69,5
	Ent 2	102
78	Mezcla	71,6
	Diast 1	>242
	Diast 2	49,4

Ejemplo N°	Ki de PR (nM)	
79	Mezcla	-
	Diast 1	>766
	Diast 2	163
80	Rac	138
	Ent 1	57,1
	Ent 2	>733
81	61,2	
82	70,2	
83	96,5	
84	125	
85	139	
86	>137	
87	>191	
88	-	
89	7,75	
90	-	
91	6,48	
92	8,84	
93	-	
94	10,6	
95	315	
96	374	
97	399	

Ejemplo N°	Ki de PR (nM)	
98	208	
99	52,5	
100	151	
101	7,67	
102	14,7	
103	12,7	
104	17,8	
105	14,2	
106	Rac	23,8
	Ent 1	14,8
	Ent 2	38,2
107	63	
108	91,4	
109	Rac 1	199
	Ent 1	99
	Ent 2	190
110	8,24	
111	23,1	
112	26	
113	27,1	
114	30,9	
115	85	
116	32,1	

Ejemplo N°	Ki de PR (nM)
117	36,4
118	54,8
119	>145
120	8,66
121	5,06
122	5,18
123	5,49
124	5,93
125	8,28

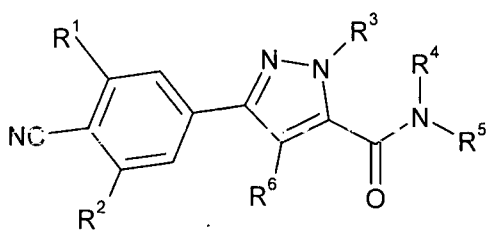
Ejemplo N°	Ki de PR (nM)
126	10,2
127	11,3
128	11,9
129	13,2
130	14,8
131	17,2
132	17,8
133	19,3
134	21,9

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

(I)

en la que,
cada uno de R¹ y R² representa independientemente H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;
R³ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^a)
o Het (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre OH, oxo o alquilo C₁₋₄);

15

R^a representa halógeno, CF₃ o CN;
Het representa un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre;

20

R⁴ representa H o alquilo C₁₋₃;

R⁵ representa alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^b), cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre oxo o OH) o Het² (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^d); en los que

R^b representa OH, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₄, COR^c, NR^d₂, o Het¹; en los que

10 R^c representa independientemente -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -Oalquilo C₁₋₄ o -alquilo C₁₋₄;

R^d representa independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

15 Het¹ representa independientemente un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre OH, oxo o alquilo C₁₋₄);

20 Het² representa un anillo monocíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 4 a 6 miembros, o un anillo bicíclico heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 7 a 12 miembros, que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (b) 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, o (c)

25 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre; y

R^d representa alquilo C_{1-4} , oxo, OH, COalquilo C_{1-4} , COOalquilo C_{1-4} ,
SO₂alquilo C_{1-4} , NH₂, CONHalquilo C_{1-4} o CON(alquilo C_{1-4})₂; y

R^e representa alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^f),
5 cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos), CN o
halógeno; en los que

R^f representa halógeno o fenilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1
10 representa H o alquilo C_{1-3} .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1
representa H o metilo.

15 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
3, en el que R^2 representa H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
4, en el que R^3 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o Het.

20

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
5, en el que R^3 es isopropilo, butan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 3-
tetrahidrofurano.

25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

6, en el que R^3 es isopropilo, ciclobutilo o butan-2-ilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 es H o metilo.

5

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 es H.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^5 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, metoxi, alcanóilo C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} , amino, alcoxicarbonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o Het^1 ; Het^2 ; o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; y preferentemente es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^5 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, 2-butilo, 2,2-dimetilprop-1-ilo, 2-metil-2-hidroxiprop-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroximetilprop-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 2-metoxietilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, acetilmetilo, metilaminocarbonilmetilo, etilaminocarbonilmetilo, 2-aminoetilo, 2-amino-2-metilprop-1-ilo, 2-metoxicarbonilprop-2-ilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etilo, pirimidin-4-ilmetilo, 1-(1H-pirazol-1-il)prop-2-ilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-ilo, (1-metil-1H-pirazol-4-il)metilo, 1-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-ilo, 1-t-butoxicarbonilazetidín-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidín-3-ilo, 1-isopropilcarbonilpirrolidin-3-ilo, 1-etilcarbonilpirrolidin-3-ilo, 1-

20

25

metanosulfonilpirrolidin-3-ilo, 1-isopropilcarbonilazetidín-3-ilo, 1-etilcarbonilazetidín-3-ilo, 1-metanosulfonilazetidín-3-ilo, 1-acetilazetidín-3-ilo, 2-oxotetrahidrofurano-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-6-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1-metil-6-oxopiperidín-3-ilo, 5-oxopirrolidin-3-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, ciclopentilo, ciclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo o 3-hidroxiciclopentilo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^5 es 2-metil-2-hidroxiprop-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo o metilaminocarbonilmetilo.

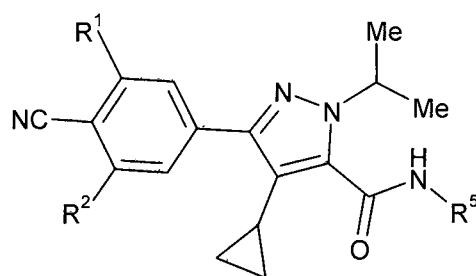
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^6 representa alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fenilo), cicloalquilo C_{3-5} (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos), CN, o halógeno.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^6 es metilo, etilo, ciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bencilo, ciano o cloro.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^6 es metilo, ciclopropilo, ciano o cloro.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (Ia), o una

sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia)

5

en la que R¹, R² y R⁵ son como se han definido en la reivindicación 1.

17. Un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 16, en la que R¹ y R² son ambos H.

10

18. Un compuesto seleccionado entre:

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

15

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

(3R)-3-({[3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-

20

il]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

(3S)-3-({[3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-

- il]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 3-([3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-
 5 carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 N-azetidin-3-il-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 10 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(3R)-1-isobutirilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1H-
 pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]-1H-
 pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-
 15 1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(3S)-1-isobutirilpirrolidin-3-il]-1-isopropil-1H-
 pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-1-propionilpirrolidin-3-il]-1H-
 pirazol-5-carboxamida;
 20 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(1-isobutirilazetidin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(1-propionilazetidin-3-il)-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]-1H-
 25 pirazol-5-carboxamida;

- N-(1-acetilazetidin-3-il)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-propil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-
- 5 carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(pirimidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofurano-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1H-
- 15 pirazol-5-carboxamida;
- N-[[3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il]carbonil]-2-metilalaninato de metilo;
- N-(2-aminoetil)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 N-(2-amino-2-metilpropil)-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]-1-isopropil-1H-
- 25 pirazol-5-carboxamida;

- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(cis-3-hidroxiciclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1S)-1-metilpropil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(1R)-1-metilpropil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol-10 5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(6S)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-6-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[(6R)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-6-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-1H-20 pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[1-metil-2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-

- pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-N-ciclobutil-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-ciclopropiletil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletel)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 25 3-(4-cianofenil)-N,4-diciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N-terc-butil-3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-(2-oxopropil)-1H-pirazol-5-
- 5 carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-etil-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N,1-diisopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-
- 15 carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-pirazol-5-
- 25 carboxamida;

- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclobutil-4-metil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-N-etil-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-isopropil-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-[(2S)-2-hidroxi-2-propil]-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-N-[(2R)-2-hidroxi-2-propil]-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N,1-diciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-[(2S)-2-hidroxi-2-propil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-[(2R)-2-hidroxi-2-propil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-pirazol-5-
- 25 carboxamida;

- 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 5 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-bencil-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-bencil-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 10 4-bencil-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-(4-cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 15 3-(4-cianofenil)-4-(3,3-difluorociclobutil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-N,4-dietil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 20 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 25 carboxamida;

- 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 1-sec-butil-3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 3-(4-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N-ciclopropil-4-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-etil-1-isopropil-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-4-metil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 10 3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-etil-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-N,4-dietil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 3-(4-cianofenil)-4-etil-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-etil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(4-cianofenil)-4-etil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3-(4-ciano-3-metilfenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;

223

5

;

10

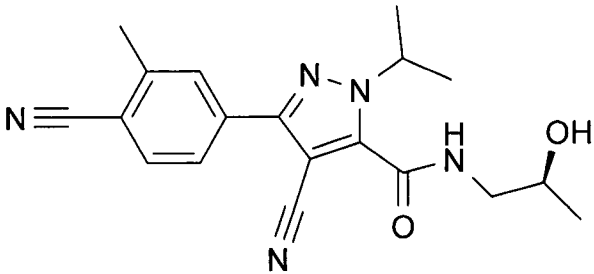
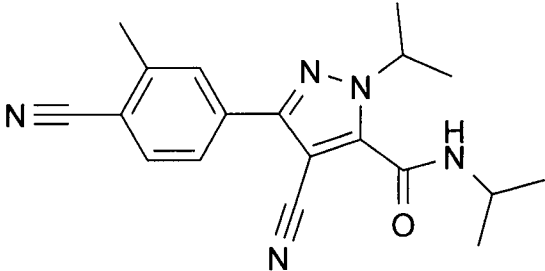
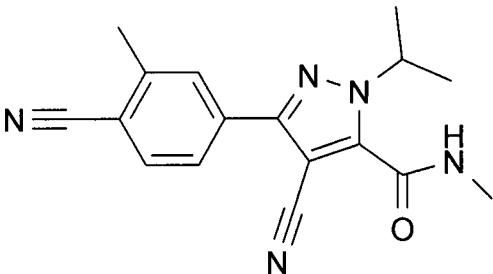
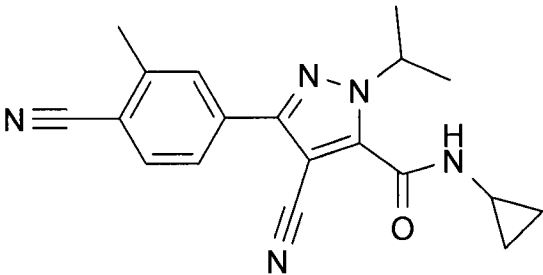
;

15

;

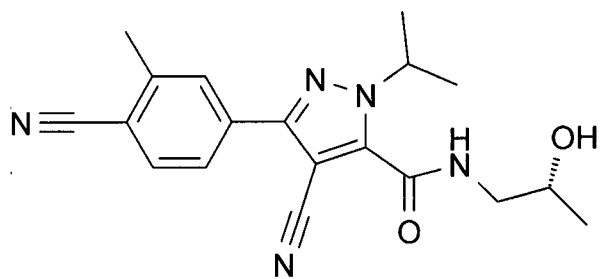
20

25 ;



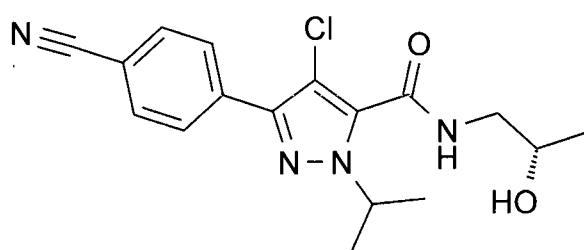
225

5



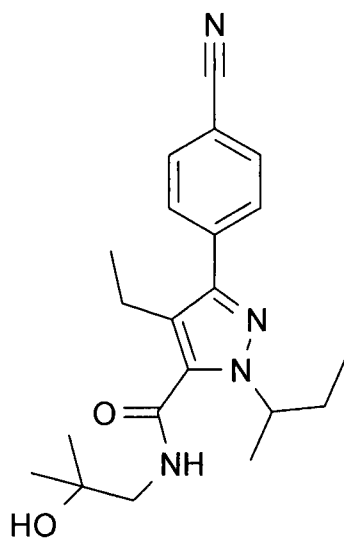
;

10



;

15

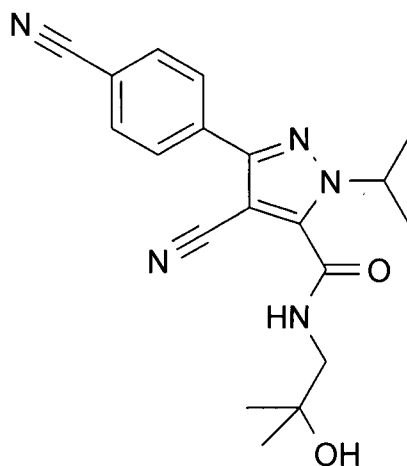


20

;

25

5



10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

19. Un compuesto seleccionado entre:

3-(4-cianofenil)-4-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

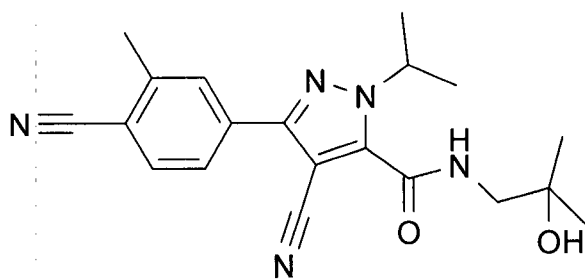
3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-ciano-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

20 4-ciano-3-(4-cianofenil)-N-etil-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

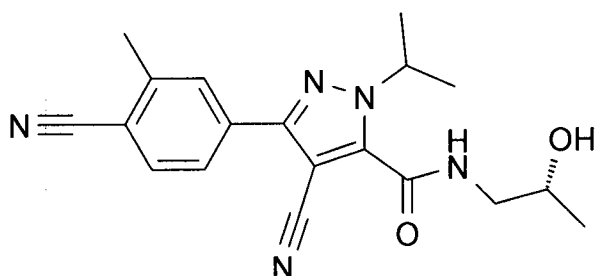
4-ciano-3-(4-cianofenil)-N,1-diisopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-(4-ciano-3-metilfenil)-4-ciclopropil-1-isopropil-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-5-carboxamida;



5

; y



10

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

15

20. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

25

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para uso en el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría de la modulación del receptor de progesterona.

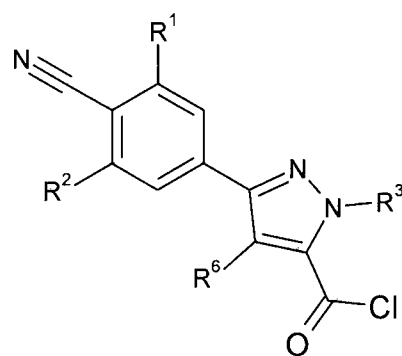
- 5 23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para uso en el tratamiento de endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, 10 disquecia y dolor pélvico crónico) y síndrome de dolor pélvico crónico, y en el tratamiento de cáncer de mama, ovario o endometrial.

24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una 15 composición de acuerdo con la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría de la modulación del receptor de progesterona.

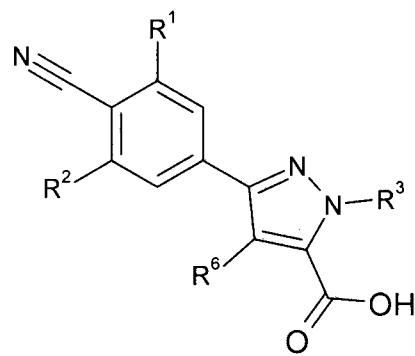
25. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico) y

síndrome de dolor pélvico crónico, y en el tratamiento del cáncer de mama, ovario o endometrial.

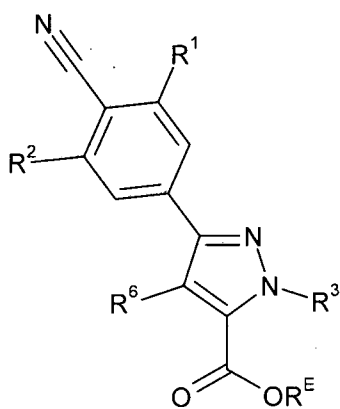
26. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar un trastorno
5 que se beneficiaría de la modulación del receptor de progesterona que incluye
el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato
farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la
reivindicación 20.
- 10
27. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar
endometriosis, fibromiomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis,
dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia,
disquecia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico, o cáncer
15 de mama, ovario o endometrial, que incluye el tratamiento de dicho mamífero
con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del
mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20.
- 20
28. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del
mismo, y otra entidad terapéuticamente activa.
29. Un compuesto de la fórmula (III), (IV), (V), (VI) o (VII):



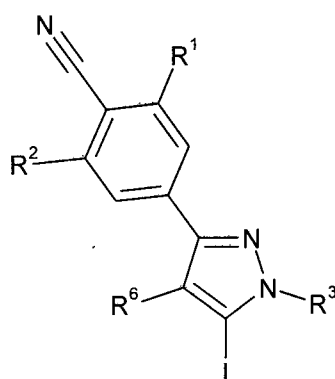
(III)



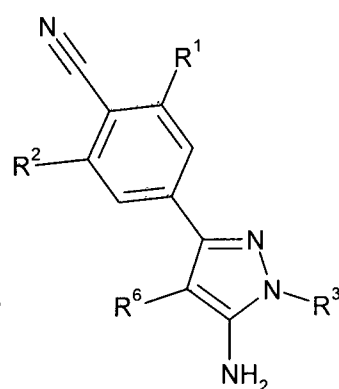
(IV)



(V)



(VI)



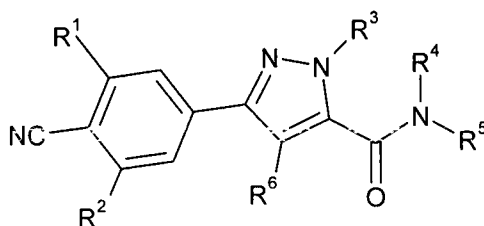
(VII)

5 en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1 y R^E es un grupo de formación de éster adecuado.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el que R^E es alquilo C_{1-10} , fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno
 10 seleccionado independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo y nitro o fenilmetilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo y nitro.

Resumen**COMPUESTOS DE AMIDA ÚTILES EN TERAPIA**

- 5 Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

- 10 en la que,
 cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente H, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
 R^3 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^a)
 15 o Het (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre OH, oxo o alquilo C_{1-4});
 R^4 representa H o alquilo C_{1-3} ;
 R^5 representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^b),
 20 cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre oxo o OH) o Het² (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente entre R^d); átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre OH, oxo o alquilo C_{1-4}); y

- 5 R^6 representa alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre R^f), cicloalquilo C_{3-5} (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos), CN o halógeno; en los que R^f representa halógeno o fenilo:

y composiciones, procedimientos para la preparación y usos del mismo, por
10 ejemplo en el tratamiento de endometriosis o fibromiosis uterina.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PC33797 A	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/IB2009/054038	International filing date (day/month/year) 16 September 2009 (16.09.2009)	Priority date (day/month/year) 18 September 2008 (18.09.2008)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant PFIZER LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☒	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 22 March 2011 (22.03.2011)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 22 70	Authorized officer Cecile Chatel e-mail: ro.ib@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2009/054038

International filing date (day/month/year)
16.09.2009

Priority date (day/month/year)
18.09.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D231/14 C07D231/16 C07D403/12 C07D405/04 C07D405/12 C07D409/12 C07D471/04 A61K31/4155
A61K31/506 A61P5/34 C07D487/04

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Matés Valdivielso, J

Telephone No. +31 70 340-9522



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2009/054038

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2009/054038

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2009/054038

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 26 and 27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Prior art

Reference is made to the following document:

D1 WO 2006/111356 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRADLEY PAUL ANTHONY [GB]; DACK KEVIN NEIL [GB]; MARS) 26 October 2006 (2006-10-26)

Novelty

The subject-matter of claims 1-30 fulfils the requirements for novelty of Article 32(2) PCT.

The compounds of present formula (I) are not present in the prior art. In particular, they differ from those of D1 in the substitution pattern of the pyrazole ring, in that the compounds of the present invention contain an amide group and in that their pyrazole ring is directly linked to a phenyl ring, rather than being linked by an oxygen atom. The subject-matter of claims 1-28 is therefore novel.

Claims 29 and 30 are also novel, since the intermediate compounds of claims (III) through (VII) are not known from the prior art.

Inventive step

D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of the present application. This document discloses the progesterone receptor antagonists of examples 1-151, from which the present application differs as indicated above.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further progesterone receptor antagonists.

The solution to this problem proposed in claims 1-28 of the present application is neither suggested nor indicated in the prior art and it is therefore considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

This argumentation applies also to the intermediate compounds of claims 29 and 30.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Claims 18 and 19 comprise all the features of claim 1 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The expression "a suitable ester-forming group" used in claim 29 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.

According to the statement on page 24 (lines 9-11) and page 27 (lines 24-25), the present invention includes prodrugs of the compounds of the invention. This is in contradiction with the claims, thus rendering unclear the scope for which protection is claimed (PCT Guidelines-II 5.29).

Additionally, the term "prodrug" is unclear by itself, because it relies on a functional definition and does not provide the skilled person with the necessary teaching for assessing what subject-matter is actually comprised therein. By using the term "prodrug" it is also attempted to define the invention by a result to be achieved which is not allowable (PCT Guidelines-II 5.35).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/054039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/14 C07D231/16 C07D403/12 C07D405/04 C07D405/12
C07D409/12 C07D471/04 A61K31/4155 A61K31/506 A61P5/34
C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/111856 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRADLEY PAUL ANTHONY [GB]; DACK KEVIN NEIL [GB]; MARS) 26 October 2006 (2006-10-26) the whole document -----	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

C document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

V document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2009

Date of mailing of the international search report

02/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5013 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Matés Valdivielso, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/054038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006111856	A1	26-10-2006	AR 053587 A1 09-05-2007
			CA 2604218 A1 26-10-2006
			EP 1874732 A1 09-01-2008
			GT 200600155 A 18-04-2007
			JP 2008536910 T 11-09-2008
			NL 1031626 C2 19-03-2007
			NL 1031626 A1 23-10-2006
			UY 29486 A1 30-11-2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027437

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 16:23:15

RECIBIDO DE : OLAPTEPAISBECK

NI 930.122.970

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418332633	25/03/2011	6.026.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036952-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:55:45 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTE/II Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 238

Sede Central: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co E-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870234 Línea: 013000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 16:23:16



No. 11-036952-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:55:43 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

IS

20

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

JO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 436/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 436/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 436/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 036952
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/054038
	Fecha inicio fase nacional	18/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	208206

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 12 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

OLAPTE GARCIA CARLOS REYNALDO

Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 36952
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/054038
	Fecha inicio fase nacional	18/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	14322
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

07 OCT. 2011

DORIS POLO CORDOBA
Director de Nuevas Creaciones (e)

jesanchi

Bogotá D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 11-36952- -2-0 FECHA: 2011-10-06 16:16:13
DEP: 2020 DIRECCION DE EVE: 378 FASENACIONALI
NUEVAS CREACIONES
TRA: 11 PATENTEIYII FOLIOS: 1
ACT: 330 COMUNICACIÓN

2020

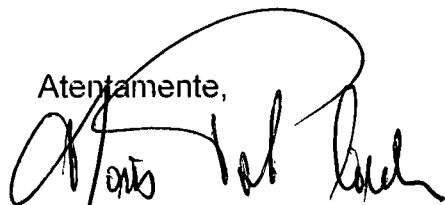
Doctor
CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA
DIAGONAL 34 No. 5-28
BOGOTA D.C.--COLOMBIA

Asunto: Radicación: 11-36952- -2-0
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 330
 Folios: 1

Estimado(a) Doctor:

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones y que, mediante requerimiento con oficio N. 8205 fijado en lista el 20 de mayo de 2011, se solicitó el pago de las reivindicaciones adicionales, solicitud que no fue atendida, las reivindicaciones adicionales a las diez primeras no serán tenidas en cuenta para efectos posteriores de estudio.

Atentamente,



DORIS ELENA POLO CORDOBA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaboró: Jorge Enrique Sánchez V.
Revisó: Doris Polo Córdoba
Aprobó: Doris Polo Córdoba

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Radicación: 11-36952- -2-0 - 2011-10-06 16:16:13

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3,4,5,6 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel: (57 1) 5880234
Conmutador: (57 1) 587 00 00 Fax: (57 1) 587 02 84
Call center: (571) 592 04 00 Línea gratuita nacional: 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Bogotá D.C. Colombia