Q.F PCT

Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

05-77670

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TITULO COMPUESTO DE PIRAZOLOTRIAZINA Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/53 A61P25/30

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ, Agosto 5 de 2005

SS

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05077670 00000000 Folios: 314
Fecha (AMD): 2005-08-05 17:03:32
Tramite : 911 PCT-PATENT 777 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 5029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 06-09-05

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **S LICITANTE (71)**	**Nombre:** PFIZER PRODUCTS INC **Dirección:** Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE **Lugar de Constitución:** Delaware, Estados Unidos de América. **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** _____
REPRESENTANTE APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Wold Trade Center Torre A, Calle 100 Nº. 8A-37 Piso 10 **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olarteraisbeck.com	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [X] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** 79782747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** DAVID ANDREW GRIFFITH **Dirección:** Eastern Point Road, Groton, CT 06340, Estados Unidos de América. **Nacionalidad o Domicilio:** Estadounidense	

(3) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000269 Fecha Enero 26, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/069837 Fecha Agosto 19, 2004

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE PIRAZOLOTRIAZINA Y USOS DE LOS MISMOS**

Clasificación Internacional (51) **C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 25/30.**

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Febrero 6, 2003	60/445,728

(9) **Comprobante de pago No.** 55.550 **Fecha** Julio 26, 2005

(10) **ANEXOS**

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. **05-048.657** (adjunto copia simple)
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0587676 02000000 Folios: 314
Fecha (AMD): 2005-08-05 17:03:22
Tramite : 01: PCT-PATENT 370 FAST TRACK 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 55,550
HA : JULIO 26 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36579834	25/07/2005	443,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

5

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Products Inc.

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs 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, appeals, 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.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

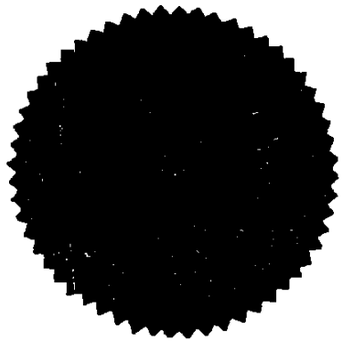
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales 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, apelaciones, 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.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,Pais: New York, USA



OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
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):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14 Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

PC25512A
CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.** cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América,** por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE PIRAZOLOTRIAZINA Y USOS DE LOS MISMOS**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) David Andrew GRIFFITH -14 de junio de 2005 – Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - David Andrew GRIFFITH

Por el presente certifico que este es el documento original.
(Fdo) Sami Swadek 16/jun/05

Suscrito y jurado ante mí, el 16 de junio de 2005.
(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia

   Estados Unidos de América

2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes

3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia

4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia

   Se certificó

5. En Washington D.C.

6. El 16 de junio de 2005

7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.

8. Bajo el Número 143219

9. Aparece el sello del Distrito de Columbia

10. Firmado por Sherryl H. Newman.

05

10

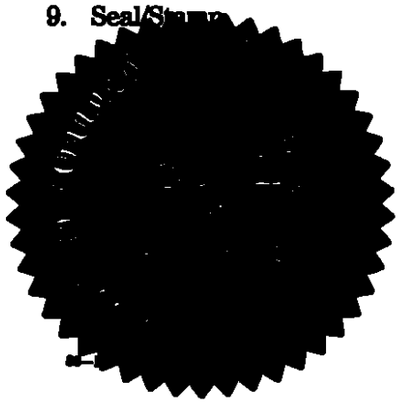
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
   United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 16 day of JUNE 2005
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 143219
9. Seal/Stamp



10. Signature



PC25512A

CO-1

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PYRAZOLO-TRIAZINE COMPOUNDS AND USES THEREOF** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

GROTON, CT JUN 14 2005 USA

Place, date and signature - David Andrew GRIFFITH

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWADEK
6.16.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
16 day of June, 05, a Notary Public
in and for the District of Columbia.

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009.

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 August 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/069837 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 25/30, C07D 487/04, 251:00, 231:00

(21) International Application Number: PCT/IB2004/000269

(22) International Filing Date: 26 January 2004 (26.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/445,728 6 February 2003 (06.02.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): GRIFFITH, David, Andrew [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., c/o Jackie Lawrence, Eastern Point Road, Mailstop 8260-1615, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, M, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

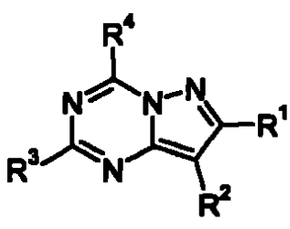
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/069837 A1

(54) Title: PYRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZINE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I) that act as cannabinoid receptor ligands and their uses in the treatment of diseases linked to the mediation of the cannabinoid receptors in animals are described herein.

PYRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZINE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to substituted pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine compounds as cannabinoid receptor ligands, in particular CB1 receptor antagonists, and uses thereof for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

BACKGROUND

Obesity is a major public health concern because of its increasing prevalence and associated health risks. Obesity and overweight are generally defined by body mass index (BMI), which is correlated with total body fat and estimates the relative risk of disease. BMI is calculated by weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). Overweight is typically defined as a BMI of 25-29.9 kg/m^2, and obesity is typically defined as a BMI of 30 kg/m^2. See, e.g., National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

The increase in obesity is of concern because of the excessive health risks associated with obesity, including coronary heart disease, strokes, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, sleep apnea, osteoarthritis, gall bladder disease, depression, and certain forms of cancer (e.g., endometrial, breast, prostate, and colon). The negative health consequences of obesity make it the second leading cause of preventable death in the United States and impart a significant economic and psychosocial effect on society. See, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, **270**, 2207-12 (1993).

Obesity is now recognized as a chronic disease that requires treatment to reduce its associated health risks. Although weight loss is an

important treatment outcome, one of the main goals of obesity management is to improve cardiovascular and metabolic values to reduce obesity-related morbidity and mortality. It has been shown that 5-10% loss of body weight can substantially improve metabolic values, such as blood glucose, blood pressure, and lipid concentrations. Hence, it is believed that a 5-10% intentional reduction in body weight may reduce morbidity and mortality.

Currently available prescription drugs for managing obesity generally reduce weight by inducing satiety or decreasing dietary fat absorption. Satiety is achieved by increasing synaptic levels of norepinephrine, serotonin, or both. For example, stimulation of serotonin receptor subtypes 1B, 1D, and 2C and 1- and 2-adrenergic receptors decreases food intake by regulating satiety. See, Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res., 3(suppl 4), 415s-7s (1995). Adrenergic agents (e.g., diethylpropion, benzphetamine, phendimetrazine, mazindol, and phentermine) act by modulating central norepinephrine and dopamine receptors through the promotion of catecholamine release. Older adrenergic weight-loss drugs (e.g., amphetamine, methamphetamine, and phenmetrazine), which strongly engage in dopamine pathways, are no longer recommended because of the risk of their abuse. Fenfluramine and dexfenfluramine, both serotonergic agents used to regulate appetite, are no longer available for use.

More recently, CB1 cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists have been suggested as potential appetite suppressants. See, e.g., Arnone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997); Colombo, G., *et al.*, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," Life Sci., 63, PL113-PL117 (1998); Simland, J., *et al.*, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose," Behav. Pharmacol., 9, 179-181 (1998); and Chaperon, F., *et al.*, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the

Establishment of Place Conditioning in Rats," Psychopharmacology, 135, 324-332 (1998). For a review of cannabinoid CB1 and CB2 receptor modulators, see Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9(7), 1553-1571 (2000).

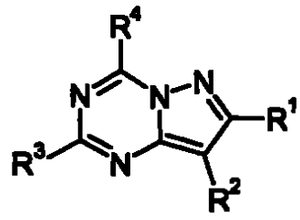
Although investigations are on-going, there still exists a need for a more effective and safe therapeutic treatment for reducing or preventing weight-gain.

In addition to obesity, there also exists an unmet need for treatment of alcohol abuse. Alcoholism affects approximately 10.9 million men and 4.4 million women in the United States. Approximately 100,000 deaths per year have been attributed to alcohol abuse or dependence. Health risks associated with alcoholism include impaired motor control and decision making, cancer, liver disease, birth defects, heart disease, drug/drug interactions, pancreatitis and interpersonal problems. Studies have suggested that endogenous cannabinoid tone plays a critical role in the control of ethanol intake. The endogenous CB1 receptor antagonist SR-141716A has been shown to block voluntary ethanol intake in rats and mice. See, Arnone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997). For a review, see Hungund, B.L. and B.S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism. 35(2) 126-133, 2000.

Current treatments for alcohol abuse or dependence generally suffer from non-compliance or potential hepatotoxicity; therefore, there is a high unmet need for more effective treatment of alcohol abuse/dependence.

SUMMARY

The present invention provides compounds of Formula (I) that act as cannabinoid receptor ligands (in particular, CB1 receptor antagonists)



(I)

wherein

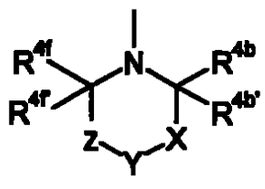
R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl (preferably, R^1 is a substituted phenyl, more preferably a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably, chloro or fluoro), $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl), and cyano, most preferably, R^1 is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, or 2,4-difluorophenyl);

R^2 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl (preferably, R^2 is a substituted phenyl, more preferably a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably, chloro or fluoro), $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl), and cyano, most preferably, R^2 is 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl);

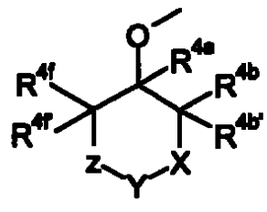
R^3 is hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy;

R^4 is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1-$

C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

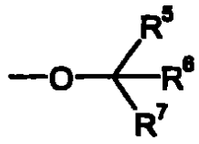
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group

consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is an optionally substituted (C_1-C_4)alkyl-, or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

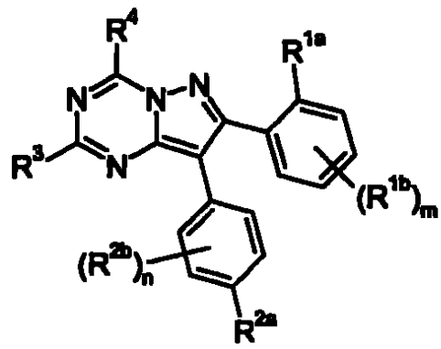
or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents; or

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, aryl(C_1-C_4)alkyl, a partially or fully saturated (C_3-C_8)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, heteroaryl(C_1-C_3)alkyl,

aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents and provided that R^4 is not *n*-butylamine or diethylamine when R^1 is phenyl, *o*-tolyl, or *p*-methoxyphenyl, and R^2 is phenyl or *m*-tolyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

In another embodiment of the present invention, a compound of Formula (II) is provided.



(II)

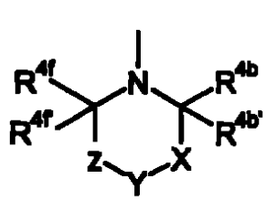
wherein

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, and R^{2b} are each independently halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or cyano;

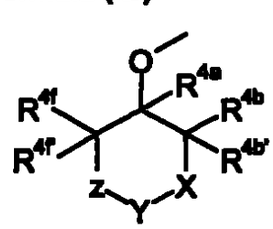
n and m are each independently 0, 1 or 2;

R^3 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy; and R^4 is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

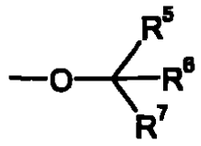
Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or R^{4f} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is $(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, di$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an $(C_1$-$C_6)$alkyl or $(C_1$-$C_6)$alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_6)$alkylamino, di$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino $(C_1$-$C_3)$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_3)$alkylsulfamyl, di$((C_1$-$C_3)$alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

A preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) or Formula (II) where R^4 is a group of Formula (IA). Preferably, R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_6)$alkyl, acyl, $(C_1$-$C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1$-$C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, $(C_1$-$C_6)$alkylamino-, $((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$amino-, $(C_3$-$C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1$-$C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_6)$alkyl, acyl, $(C_1$-$C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the

group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, and $R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2$-, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered

partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

Preferably, R^{4b} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; $R^{4b'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and $R^{4f'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and even more preferably, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen.

When Y is $-NR^{4d''}-$, then $R^{4d''}$ is preferably a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (more preferably, $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably the (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, and (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)- are optionally substituted with 1-3 fluorines, and the heteroaryl is optionally substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_3)alkyl, and fluoro-substituted (C_1-C_3)alkyl);

X is $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

Z is $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

Preferred compounds include: 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-[(1S,4S)-5-methanesulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-

methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-[4-(propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-(4-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-piperazin-1-yl-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-(4-methanesulfonyl)-piperazin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; (1S,4S)-5-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 1-[(1S,4S)-5-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-ethanone; 1-[(1S,4S)-5-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-2-methylpropan-1-one; 1-[(1S,4S)-5-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-phenylmethanone; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-[(1S,4S)-5-ethanesulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-[(1S,4S)-5-(propane-2-sulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; and (1S,4S)-5-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]- 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonic acid dimethylamide; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

When Y is $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, then R^{4d} is preferably hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6

membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably, R^{4d} is amino, (C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_6)cycloalkylamino, acylamino, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, or heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino, more preferably, R^{4d} is amino, (C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_6)cycloalkylamino), and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably, $R^{4d'}$ is (C_1-C_6)alkyl, $H_2NC(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, or aryl, more preferably, $R^{4d'}$ is $H_2NC(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-),

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

X is a bond or -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen; and Z is a bond or –C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen.

Preferred compounds include: 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7,8-bis-(2-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-cyanophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-methylphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-

3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-ethylphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(3-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-fluorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 3-amino-1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-azetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-dimethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; and 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid

amide; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

More preferred compounds include: 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 3-amino-1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-azetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; and 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

Even more preferred 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt. In particular, the hydrochloride, methanesulfonate or benzenesulfonate salt, or a solvate or hydrate of the salt

In another preferred embodiment of a compound where Y is $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen; R^{4d} is hydrogen, hydroxy, amino, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, and di(C_1-C_4)alkylamino-, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably, R^{4d} is hydrogen,

hydroxy, amino, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkoxy, acyl, (C_1-C_6)alkylamino-, and di(C_1-C_4)alkylamino-); and $R^{4d'}$ is hydrogen, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, aryl and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably, $R^{4d'}$ is hydrogen, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl and aryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents). In this embodiment, X is preferably –C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e} or $R^{4e'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably, R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e} or $R^{4e'}$ forms a bond); and Z is preferably –C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably, R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond).

Preferred compounds include: 1-{1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-phenylpiperidin-4-yl}-ethanone; 3-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine; 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-(4-fluorophenyl)-piperidin-4-ol; and 4-benzyl-1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-piperidin-4-ol; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

In yet another preferred embodiment of a compound of Formula (I) or (II) where Y is -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen; and R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where the

carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring or the lactam ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur (preferably, R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 5-6 membered lactam ring, where the lactam ring is optionally substituted with one or more substituents and optionally contains an additional heteroatom selected from nitrogen or oxygen). In this embodiment, X is preferably a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e} or $R^{4e'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (more preferably, X is a bond or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen); and Z is preferably a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (more preferably, Z is a bond or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen).

Preferred compounds include: 2-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-5-methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-8-one; 2-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-8-one; 8-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one; and 2-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-6,6-dimethyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-8-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

More preferred is 8-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

Another preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) or (II) where R^4 is a group of Formula (IB) where where R^{4a} is as defined above, R^{4b} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

$R^{4b'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4c} taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully

saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge (preferably, X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6)alkyl);

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, and $R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is

optionally substituted with one or more substituents (preferably, Y is $-NR^{4d'}-$, where $R^{4d'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents);

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge (preferably, Z is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6)alkyl);

R^{4f} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6

membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents; and

R^{4f} is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

Preferred compounds include: 4-(1-benzylpyrrolidin-3-yloxy)-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-(1-cyclohexylazetidin-3-yloxy)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 4-(1-tert-butylazetidin-3-yloxy)-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; and 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-(1-isopropylazetidin-3-yloxy)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

Yet another preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) or (II) where R^4 is a group of Formula (IC), where where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl-, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, di(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or

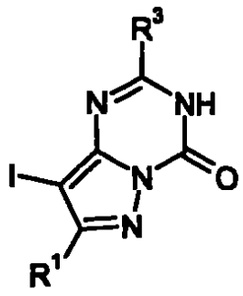
nitrogen, where the lactone, the lactam and the heterocycle are optionally substituted with one or more substituents; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug. Preferably, R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl.

Preferred compounds include: 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-isopropoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-ethoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-propoxypyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; and 4-butoxy-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

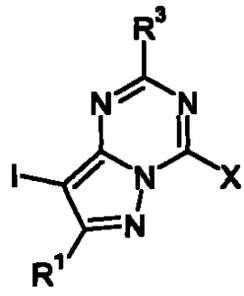
Preferred compounds where R^4 is (iii) an amino group include: butyl-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-amine; [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-amine; [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amine; [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-(6-methoxypyridin-3-yl)-amine; [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-(2,2,2-trifluoroethyl)-amine; [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-methyl-(2,2,2-trifluoroethyl)-amine; [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-isopropylamine; and [7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-(2,2-difluoropropyl)-amine; a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

A preferred compound where R^4 is (iv) an (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkenyl group is 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-(1-ethoxyvinyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

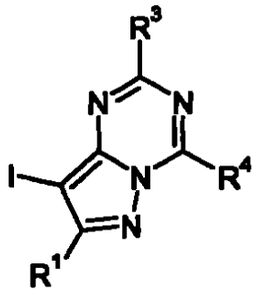
Another aspect of the present invention includes the following compounds of Formula (Id), (Ie), (If), (2a) and (2b) which are useful intermediates in the synthesis of compounds of Formula (I).



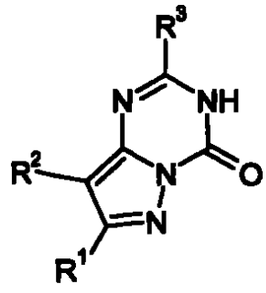
(Id)



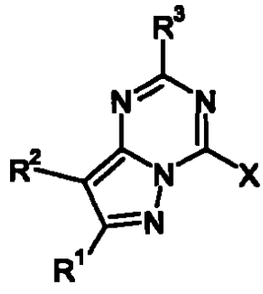
(Ie)



(If)



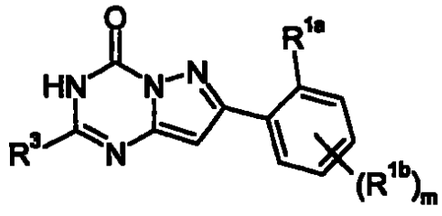
(2a)



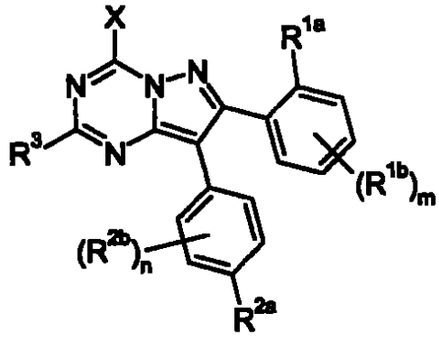
(2b)

wherein X is a leaving group (preferably, Cl) and R^1, R^3 and R^4 are as defined above for the compound of Formula (I).

Yet another aspect of the present invention includes the following compounds of Formula (II-a) and (II-b) which are useful intermediates in the synthesis of compounds of Formula (II).



(II-a)



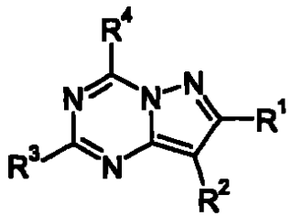
(II-b)

wherein X is a leaving group (preferably, Cl) and R^{1a}, R^{1b}, m, R^{2a}, R^{2b}, n and R^3 are as defined above for the compound of Formula (II).

Some of the compounds described herein contain at least one chiral center; consequently, those skilled in the art will appreciate that all stereoisomers (e.g., enantiomers and diasteroisomers) of the compounds illustrated and discussed herein are within the scope of the present invention. In addition, tautomeric forms of the compounds are also within the scope of the present invention. Those skilled in the art will recognize that chemical moieties such as an alpha-amino ether or an alpha-chloro amine may be too unstable to isolate; therefore, such moieties do not form a part of this invention.

Compounds of the present invention have been shown to be useful cannabinoid receptor ligands (in particular, CB1 receptor antagonists). Accordingly, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition that comprises (1) a compound of the present invention, and (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. Preferably, the composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. The composition may also contain at least one additional pharmaceutical agent (described herein). Preferred agents include nicotine receptor partial agonists, opioid antagonists (e.g., naltrexone and nalmefene), dopaminergic agents (e.g., apomorphine), attention deficit disorder (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)) agents (e.g., Ritalin™, Strattera™, Concerta™ and Adderall™), and anti-obesity agents (described herein below).

In yet another embodiment of the present invention, a method for treating a disease, condition or disorder modulated by a cannabinoid receptor (in particular, a CB1 receptor) antagonist in animals that includes the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the Formula (III) (or a pharmaceutical composition thereof).



(III)

wherein

R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl; R^2 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl; R^3 is hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy; and R^4 is as defined above for the compound of Formula (II);

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

Diseases, conditions, and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists include eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, inflammation, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit disorder

(ADD/ADHD), Parkinson's disease, and type II diabetes. In a preferred embodiment, the method is used in the treatment of weight loss, obesity, bulimia, ADD/ADHD, dementia, alcoholism, and/or tobacco abuse.

Compounds of the present invention may be administered in combination with other pharmaceutical agents. Preferred pharmaceutical agents include nicotine receptor partial agonists, opioid antagonists (e.g., naltrexone (including naltrexone depot), antabuse, and nalmefene), dopaminergic agents (e.g., apomorphine), ADD/ADHD agents (e.g., methylphenidate hydrochloride (e.g., Ritalin™ and Concerta™), atomoxetine (e.g., Strattera™), and amphetamines (e.g., Adderall™)) and anti-obesity agents, such as apo-B/MTP inhibitors, 11β-hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11β-HSD type 1) inhibitors, peptide YY_{3-36} or analogs thereof, MCR-4 agonists, CCK-A agonists, monoamine reuptake inhibitors, sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5-HT2c receptor agonists, melanin concentrating hormone receptor antagonists, leptin, leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin receptor antagonists, lipase inhibitors, bombesin receptor agonists, neuropeptide-Y receptor antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors, human agouti-related protein antagonists, ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, and neuromedin U receptor agonists, and the like.

The combination therapy may be administered as (a) a single pharmaceutical composition which comprises a compound of the present invention, at least one additional pharmaceutical agent described above and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; or (b) two separate pharmaceutical compositions comprising (i) a first composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier, and (ii) a second composition

comprising at least one additional pharmaceutical agent described above and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The pharmaceutical compositions may be administered simultaneously or sequentially and in any order.

In yet another aspect of the present invention, a pharmaceutical kit is provided for use by a consumer to treat diseases, conditions or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists in an animal. The kit comprises a) a suitable dosage form comprising a compound of the present invention; and b) instructions describing a method of using the dosage form to treat diseases, conditions or disorders that are modulated by cannabinoid receptor (in particular, the CB1 receptor) antagonists.

In yet another embodiment of the present invention is a pharmaceutical kit comprising: a) a first dosage form comprising (i) a compound of the present invention and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; b) a second dosage form comprising (i) an additional pharmaceutical agent described herein, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; and c) a container.

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1}. The alkane radical may be straight or branched. For example, the term "$(C_1$-$C_6)$alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion (i.e., alkyl moiety) of an alkoxy, acyl (e.g., alkanoyl), alkylamino, dialkylamino, and alkylthio group have the same definition as above. When indicated as being "optionally substituted", the alkane radical or alkyl moiety may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (generally, one to three substituents except in the case of halogen substituents such as perchloro or perfluoroalkyls) independently selected from the group of substituents listed

below in the definition for "substituted." "Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, perfluoroethyl, and the like). When substituted, the alkane radicals or alkyl moieties are preferably substituted with 1 to 3 fluoro substituents, or 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_2-C_3)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_4)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2-C_3)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably, 1 to 3 fluoro groups, or 1 substituent selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_6)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl amino or di-(C_1-C_2)alkyl amino.

The terms "partially or fully saturated carbocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated cycloalkyl") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the carbocyclic ring is generally a 3- to 8-membered ring. For example, partially or fully saturated carbocyclic rings (or cycloalkyl) include groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cycipentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, and the like. When designated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated cycloalkyl group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted carbocyclic ring also includes groups wherein the carbocyclic ring is fused to a phenyl ring (e.g., indanyl). The carbocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the carbocyclic ring system. When substituted, the carbocyclic group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_2-C_3)alkenyl, (C_1-C_6)alkylidenyl,

aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_4)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2-C_3)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably 1 or 2 from substituents independently selected from (C_1-C_2)alkyl, 3- to 6-membered heterocycle, fluoro, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl amino or di-(C_1-C_2)alkyl amino. Similarly, any cycloalkyl portion of a group (e.g., cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, etc.) has the same definition as above.

The term "partially saturated or fully saturated heterocyclic ring" (also referred to as "partially saturated or fully saturated heterocycle") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring is generally a 3- to 6-membered ring containing 1 to 3 heteroatoms (preferably 1 or 2 heteroatoms) independently selected from sulfur, oxygen or nitrogen. Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide, and the like. When indicated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated heterocycle group may be unsubstiuted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted heterocyclic ring includes groups wherein the heterocyclic ring is fused to an aryl or heteroaryl ring (e.g., 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydroindolyl, 2,3-dihydrobenzothiophenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl, etc.). When substituted, the heterocycle group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_2-C_4)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3)alkoxy,

aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_3)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), or keto (oxo), and more preferably with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_6)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, or fluoro. The heterocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the ring atoms within the heterocyclic ring system. Similarly, any heterocycle portion of a group (e.g., heterocycle-substituted alkyl, heterocycle carbonyl, etc.) has the same definition as above.

The term "aryl" or "aromatic carbocyclic ring" refers to aromatic moieties having a single (e.g., phenyl) or a fused ring system (e.g., naphthalene, anthracene, phenanthrene, etc.). A typical aryl group is a 6- to 10-membered aromatic carbocyclic ring(s). When indicated as being "optionally substituted", the aryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." Substituted aryl groups include a chain of aromatic moieties (e.g., biphenyl, terphenyl, phenylnaphthalyl, etc.). When substituted, the aromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_3)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_3)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents selected independently from (C_1-C_4)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, or (C_1-C_4)alkoxy. The aryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the aromatic ring system. Similarly, the aryl portion (i.e., aromatic moiety) of an aroyl, aroyloxy (i.e., (aryl)-C(O)-O-), aryl substituted alkyl, and so on has the same definition as above.

The term "heteroaryl" or "heteroaromatic ring" refers to aromatic moieties containing at least one heteratom (e.g., oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof) within a 5- to 10-membered aromatic ring system

(e.g., pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thienyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, etc.). The heteroaromatic moiety may consist of a single or fused ring system. A typical single heteroaryl ring is a 5- to 6-membered ring containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen and a typical fused heteroaryl ring system is a 9- to 10-membered ring system containing one to four heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen. When indicated as being "optionally substituted", the heteroaryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." When substituted, the heteroaromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_3)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_3)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl amino or di-(C_1-C_2)alkyl amino. The heteroaryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the atoms within the aromatic ring system (e.g., imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrid-5-yl, or pyrid-6-yl). Similarly, the heteroaryl portion (i.e., heteroaromatic moiety) of a heteroaroyl, heteroaroyloxy (i.e., (heteroaryl)-C(O)-O-) or heteroaryl substituted alkyl, and so on has the same definition as above.

The term "acyl" refers to alkyl, partially saturated or fully saturated cycloalkyl, partially saturated or fully saturated heterocycle, aryl, and heteroaryl substituted carbonyl groups. For example, acyl includes groups such as (C_1-C_8)alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl,

caproyl, *t*-butylacetyl, etc.), (C_3-C_8)cycloalkylcarbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, etc.), heterocyclic carbonyl (e.g., pyrrolidinylcarbonyl, pyrrolid-2-one-5-carbonyl, piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, etc.), aroyl (e.g., benzoyl) and heteroaroyl (e.g., thiophenyl-2-carbonyl, thiophenyl-3-carbonyl, furanyl-2-carbonyl, furanyl-3-carbonyl, 1H-pyrroyl-2-carbonyl, 1H-pyrroyl-3-carbonyl, benzo[b]thiophenyl-2-carbonyl, etc.). In addition, the alkyl, cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl portion of the acyl group may be any one of the groups described in the respective definitions above. When indicated as being "optionally substituted", the acyl group may be unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted" or the alkyl, cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl portion of the acyl group may be substituted as described above in the preferred and more preferred list of substituents, respectively.

The term "substituted" specifically envisions and allows for one or more substitutions that are common in the art. However, it is generally understood by those skilled in the art that the substituents should be selected so as to not adversely affect the pharmacological characteristics of the compound or adversely interfere with the use of the medicament. Suitable substituents for any of the groups defined above include (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_1-C_8)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, halo (e.g., chloro, bromo, iodo and fluoro), cyano, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C_1-C_8)alkylthio, arylthio, amino, mono- or di-(C_1-C_8)alkyl amino, quaternary ammonium salts, amino(C_1-C_8)alkoxy, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_8)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2-C_8)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkylthio, cyanoamino, *nitro*, (C_1-C_8)carbamyl, keto (oxo), acyl, (C_1-C_8)alkyl-CO_2-, glycolyl, glycyl, hydrazino, guanyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C_1-C_8)alkyl-C(O)-, thio(C_1-C_8)alkyl-CO_2-, and combinations thereof. In the case of substituted

combinations, such as "substituted aryl(C_1-C_6)alkyl", either the aryl or the alkyl group may be substituted, or both the aryl and the alkyl groups may be substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents except in the case of perhalo substitutions). An aryl or heteroaryl substituted carbocyclic or heterocyclic group may be a fused ring (e.g., indanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydroindolyl, etc.).

The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I), (II), or (III) (including prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent of the carboxy group that blocks or protects the carboxy functionality. Common carboxy-protecting groups include $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(*p*-nitrophenylsulfenyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)-ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

The term "animal" refers to humans (male or female), companion animals (e.g., dogs, cats and horses), food-source animals, zoo animals, marine animals, birds and other similar animal species. "Edible animals" refers to food-source animals such as cows, pigs, sheep and poultry.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both preventative, i.e., prophylactic, and palliative treatment.

The terms "modulated by a cannabinoid receptor" or "modulation of a cannabinoid receptor" refers to the activation or deactivation of a cannabinoid receptor. For example, a ligand may act as an agonist, partial agonist, inverse agonist, antagonist, or partial antagonist.

The term "antagonist" includes both full antagonists and partial antagonists, as well as inverse agonists.

The term "CB-1 receptor" refers to the G-protein coupled type 1 cannabinoid receptor.

The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formula (I), Formula (II) and Formula (III), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and/or prodrugs, and hydrates or solvates of the compounds, salts, and/or prodrugs, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides compounds and pharmaceutical formulations thereof that are useful in the treatment of diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

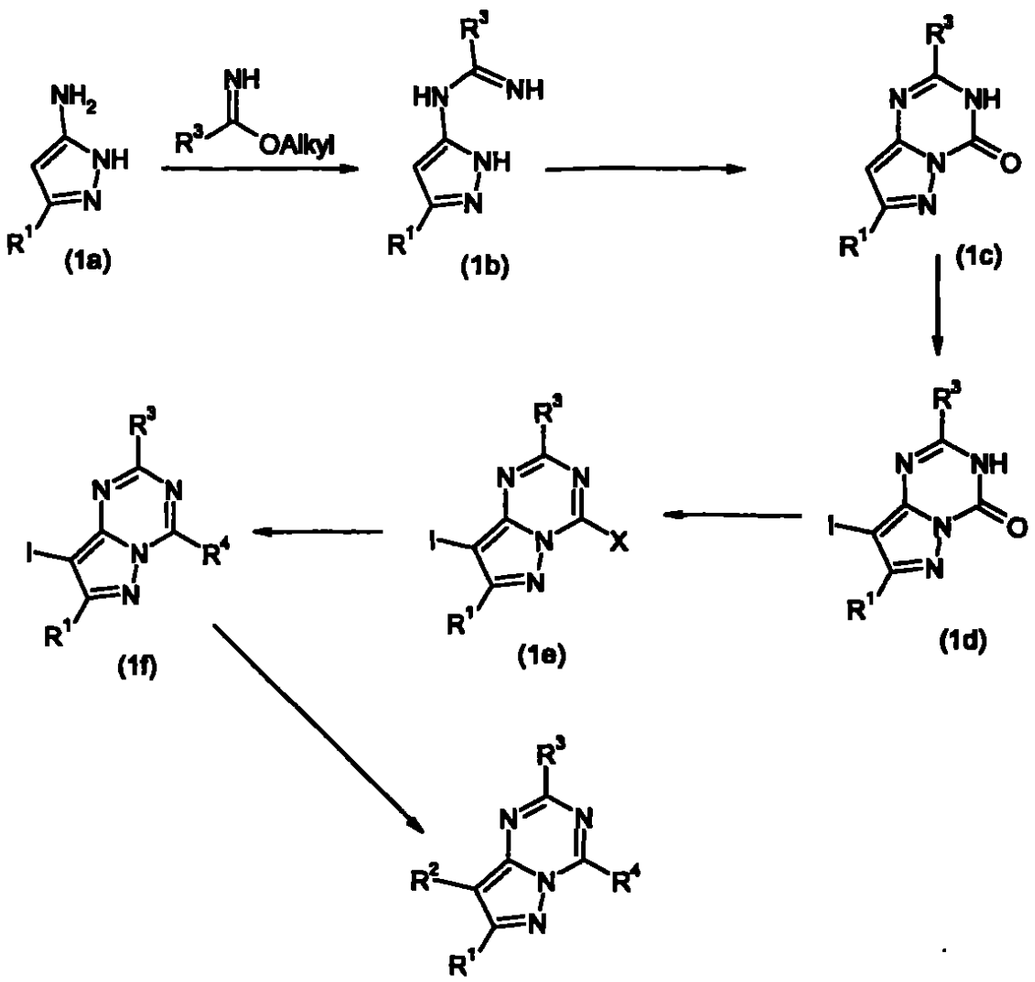
Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available *via* the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section below. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art.

In the preparation of compounds of the present invention, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl,

trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyleneoxycarbonyl (Fmoc). The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Compounds of Formula (I) can be prepared using procedures analogous to those described in He, L., et al., "4-(1,3-Dimethoxyprop-2-ylamino)-2,7-dimethyl-8-(2,4-dichlorophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine: A Potent, Orally Bioavailable CRF_1 Receptor Antagonist," J. Med. Chem., 43, 449-456 (2000) and U.S. Patent No. 3,910,907, incorporated herein by reference. Other useful routes to compounds of Formula (I) are described in H. Beyer et al. Chem. Ber., 93, 2209-2216 (1960), J. Kobe et al. J. Heterocycl. Chem., 11, 991-996 (1974), and K. Senga et al. J. Med. Chem., 25, 243-249 (1982). Scheme I outlines the procedures one could use to provide compounds of the present invention *via* pyrazolo-triazinone intermediates (1c) and (1d).



Scheme I

The 3-aminopyrazole (1a) may be purchased or prepared using procedures analogous to those described in Pakamigawa, A., Yakugaku Zasski, 84, 1113 (1964).

Amidine (1b) may be formed in a reaction inert solvent (e.g., acetonitrile, methylene chloride, chloroform) from the condensation of 3-aminopyrazole (1a) with an alkyl imidate ($R^3C(=NH)OAlkyl$) in the presence or absence of an acid. Preferred alkylimidates include ethyl acetimidate, methyl acetimidate, and ethyl formimidate. Acids include alkanoic acids (e.g., acetic acid, trifluoroacetic acid), sulfonic acids (e.g., benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, sulfuric

acid) and hydrochloric acid. Isolation of amidine (1b) as its acetic acid salt is particularly preferred.

Pyrazolotriazinone (1c) may be formed by treating amidine (1b) with dialkyl carbonates (e.g., diethyl carbonate, dimethylcarbonate) or dialkyl dithiocarbonates in the presence of base (e.g., sodium methoxide, sodium ethoxide) in a suitable solvent (e.g., methanol, ethanol) at reaction temperatures from about 30 °C to 150 °C. Alternatively, pyrazolotriazinone (1c) may be formed by treating amidine (1b) with reagents such as phosgene, triphosgene, or carbonyl diimidazole in the presence or absensce of base (e.g., triethylamine, diisopropylethyl amine, pyridine, imidazole) in a reaction inert solvent (e.g., methylene chloride, tetrahydrofuran, diethyl ether, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether and acetonitrile) at reaction temperatures from about –40 °C to 100 °C.

Alternatively, pyrazolotriazinone (1c, R^3 = H) may be formed by treating 3-aminopyrazole (1a) with 1,3-dimethyl-5-azauracil in the presence of a strong base (e.g., sodium ethoxide) according to procedures described by C.K. Chu et al. in Nucleic Acid Chem., 4, 19-23 (1991).

A bromine or iodine may be installed at the 3-position of pyrazolotriazinone (1c) using procedures analogous to those described in Senga, K., et al., J. Med. Chem., 25, 243-249 (1982). For instance, position 3 may be iodinated by treating the pyrazolotriazinone (1c) with a reagent such as N-iodosuccinimide (NIS), iodine, or iodonium bis-symcollidine perchlorate (preferably NIS) in an aprotic solvent (e.g., carbon tetrachloride, methylene chloride, or chloroform). Suitable reaction temperatures range from about –78 °C to 30 °C, and is preferably conducted at around 0 °C.

Conversion of the iodo-substituted pyrazolotriazinone (1d) to the 7-halopyrazolotriazine ((1e), X = Cl, Br) may be accomplished by treatment with a halogenating agent (e.g., $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3, PCl_5, $POBr_3$, PBr_3, PBr_5, or PPh_3/NBS) in the presence of absence of base (e.g., triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, N,N-diethylaniline) in the presence or absence of a reaction inert solvent (e.g., toluene, xylenes, dioxane) at

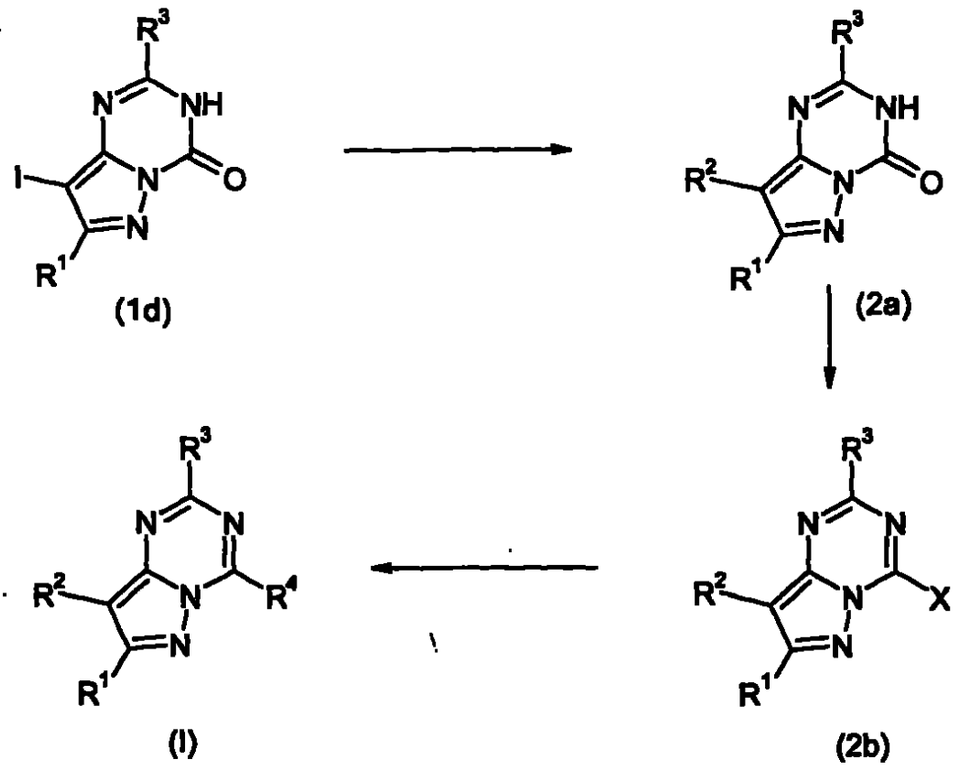
temperatures ranging from about –40 °C to 200 °C (For analogous transformations, see: WO 02/072202 and O. Sugimoto et al., Tetrahedron Lett., 40, 7477-7478 (1999)). In a preferred example, pyrazolotriazinone (1d) is treated with phosphorus oxychloride in the presence of a trialkylamine base (e.g., triethylamine, diisopropylethylamine) in refluxing toluene to give the corresponding 7-chloropyrazolotriazine (1e). Alternatively, pyrazolotriazinone (1d) may be activated ((1e), X = leaving group) by treatment with reagents like methanesulfonic anhydride, methanesulfonyl chloride, trifluormethanesulfonic anhydride, or p-toluenesulfonyl chloride in a reaction inert solvent (e.g., methylene chloride) in the presence of a suitable base (e.g., triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, collidine).

Substituent R^4, where R^4 is an amino group of Formula (IA) or an amino group substituted with one or more substituents described above, may be introduced *via* a coupling reaction between intermediate (1e) and the corresponding amino compound (R^4-H) to produce intermediate (1f). For example, intermediate (1e) is generally stirred with the desired amine (R^4-H). The amine may act as the solvent (e.g., butylamine, morpholine, pyrollidine) or a solvent (e.g., methylene chloride, N,N-dimethylformamide, water, dimethoxyethane) may be added to assist in solubilization of the reactants and/or provide a media having the appropriate refluxing temperature to complete the substitution. The reaction may be heated to accelerate the process. Suitable reaction temperatures range from about –40 °C to 100 °C, and are preferably conducted at around 30 °C. In addition, a suitable base (e.g., triethylamine, diisopropylethylamine) may be employed to quench the acid produced in the process. Suitable amino compounds can be either purchased commercially or easily prepared using standard procedures well-known to those skilled in the art. Preferred amino compounds (R^4-H) include 4-alkylaminopiperidine-4-carboxamides (Scheme III) and 3-alkylaminoazetidine-3-carboxamides that are described below.

Compounds of formula (I) may be prepared using procedures analogous to those described for Scheme 17 of U.S. Patent No. 6,372,743,

incorporated herein by reference. For example, the second aryl or heteroaryl group (R^2) is introduced *via* metal-mediated cross-coupling reactions such as the Suzuki reaction (See: A. Suzuki in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich and P.J. Stang, Eds.; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, Chapter 2 (1998) and N. Miyaura and A. Suzuki Chem. Rev., 95, 2457-2483 (1995)) and the Stille reaction (T.N. Mitchell in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich and P.J. Stang, Eds.; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, Chapter 4 (1998)). In a preferred method, the compound of the Formula (I) may be produced by Suzuki reaction of Intermediate (1f) with a compound of Formula R^2-$B(OH)_2$ in the presence of a complex or salt of palladium (e.g., $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2dppf$, $Pd(OAc)_2$), a base (e.g., cesium carbonate, sodium carbonate, cesium fluoride, potassium phosphate), and a suitable solvent (e.g., toluene, water, dioxane, N,N-dimethylformamide, dimethoxyethane) in the presence or absence of added ligand (e.g., dppf, dppb). Preferred reaction temperatures range from about 0 °C to about 120 °C. For a detailed description of a representative compound prepared using the procedures generally described in Scheme I above, see Examples 1A-1 and 6A-1 in the Examples section below.

Alternatively, the second aromatic group (R^2) may be introduced prior to the coupling of the desired amino compound (R^4-H). Scheme II below outlines the procedures that may be used in this alternative route.



Scheme II

As described above in Scheme I, the second aryl or heteroaryl group (R^2) may be introduced *via* metal-mediated coupling (e.g., Suzuki reaction). For example, intermediate (1d) is reacted with a compound of Formula R^2-$B(OH)_2$ in the presence of a complex or salt of palladium, a base and a suitable solvent to produce intermediate (2a). The triazinone (2a) can then be activated as described above, such as by convertion to the corresponding 7-chloropyrazolotriazine ((2b), X = Cl) using the same general procedures described above in Scheme I for chlorinating intermediate (1d) to produce intermediate (1e). For example, triazinone (2a) may be treated with phosphorus oxychloride in the presence of a base (e.g., triethylamine or N,N-dimethylaniline) to give the corresponding chloro derivative (2b). Substituent R^4 (e.g., R^4 = an amino group of Formula (IA) or an amino group substituted with one or more substituents desribed above) may be introduced *via* a coupling reaction between intermediate (2b) and the corresponding amino compound (R^4-H) to produce a compound of Formula

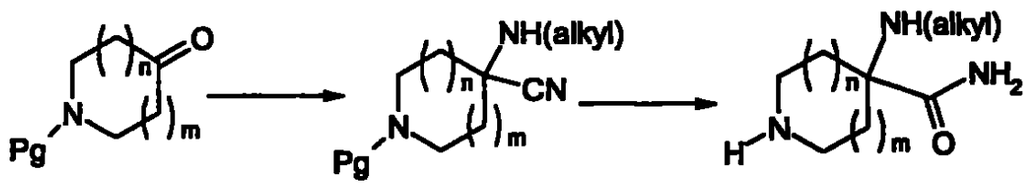
(I) where R^4 is an amino group. For a more detailed description of representative compounds prepared using the procedures generally described in Scheme II, see Examples 2A-1, 3A-1, 7A-1, and 8A-1 in the Examples section below.

Compounds of Formula (I) above where R^4 is a primary or secondary amine can be alkylated, sulfonated and/or acylated to provide additional derivatives (e.g., alkylamines, dialkylamines, sulfonamides, amides, carbamates, ureas, etc.) using standard procedures well-known to those skilled in the art. In some cases, the Compounds of Formula (I) above where R^4 is a protected primary or secondary amine needs to be deprotected by methods well-known to those skilled in the art to unmask the primary or secondary amine prior to further functionalization. For a more detailed description of representative compounds prepared using the procedures generally described in Scheme II, see Examples 9A-1 and 10A-1 in the Examples section below.

Compounds of Formula (I) above where R^4 is an amino acid may be prepared as described by A.M. Shalaby et al. in J. Chem. Res., 134-135 (1998). These materials may be further elaborated to amides and esters using standard procedures well-known to those skilled in the art.

Numerous amine compounds of Formula (IA) are available from commercial sources or prepared by known methods readily available to those skilled in the art. Representative preparations of amine compounds of Formula (IA) are illustrated in the Examples below. The preparation of 4-aminopiperidine-4-carboxamide groups of Formula (IA) and 4-amino-4-cyano piperidine groups of Formula (IA) and their benzyl protected precursors are described by P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,161,644, C. van de Westeringh et al. in J. Med. Chem., 7, 619-623 (1964), and K.A. Metwally et al. in J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998) where the above 4-amino groups are unsubstituted, monosubstituted, disubstituted, or part of a heterocyclic ring. Related bicyclic derivatives are described by K. Frohlich et al. in Tetrahedron, 54, 13115-13128 (1998) and references contained

therein. Spiro-substituted piperidines of formula (IA) are described by P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,155,670, K. A. Metwally et al. in J. Med Chem., 41, 5084-5093 (1998), T. Toda et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 3445-3450 (1971), and W. Brandau and S. Samnick in WO 9522544. The preparation of 3-aminoazetidine-3-carboxamide is described by A.P. Kozikowski and A.H. Fauq in Synlett, 783-784 (1991). The preparation of preferred 4-alkylaminopiperidine-4-carboxamide groups of Formula (IA) are depicted in Scheme III below. The corresponding 3-alkylaminoazetidine-3-carboxamides and 3-alkylaminopyrolidine-3-carboxamides may be prepared in an analogous fashion. Spiro-substituted derivates are available by procedures analgous to those contained in the above references. A detailed description of some representative spiro-substituted amines may be found in the "Preparation of Key Intermediates" section of the Examples below (see, e.g., I-3A-4b and I-3A5b). Spirocyclization may also be accomplished as the final step in the synthesis of compounds of formula (I). For a more detailed description of a representative compound prepared using this procedure, see Example 4A-1 in the Examples section below.



n, m = 0 or 1

Scheme III

The amino group of 4-piperidinone is first protected to provide intermediate (3a). A useful protecting group is benzyl. 4-Piperidinone and derivatives thereof may be purchased commercially from a variety of sources (e.g., Interchem Corporation, Paramus, NJ and Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Piperidinone (3a) is then reacted with the desired alkylamine and potassium cyanide in an aqueous HCl/ethanol solvent mixture at about 0°C

to about 30°C. The cyano group is converted to the corresponding amide with acid and water, or with alkaline hydrogen peroxide in the presence of DMSO (see Y. Sawaki and Y. Ogata in Bull. Chem. Soc. Jpn. 54, 793-799 (1981)). The protecting group is then removed using conventional methods for the particular protecting group employed. For example, a benzyl-protecting group may be removed by hydrogenation in the presence of Pd/C. A detailed description of some representative amines having Formula (3c) above may be found in the "Preparation of Key Intermediates" section of the Examples below (see, e.g., I-1A-1h, I-2A-1g, I-3A-1c, I-3A-2c, I-3A-3c, and I-3A-6a).

For those compounds of Formula (I) where R^4 is an unsubstituted or substituted alkoxy group, intermediate (1e) or (2b) may be treated with the desired alcohol in the presence of a base (e.g., potassium t-butoxide, NaH, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, diisopropylethylamine). The alcohol may act as solvent, or an aprotic solvent may be added to assist in solubilization of the reactants and/or provide a media having the appropriate refluxing temperature to complete the substitution (e.g., THF, methylene chloride, DMF). Suitable alcohols can be either purchased commercially or easily prepared using standard procedures well known to those skilled in the art. For a detailed description of a representative compounds prepared where R^4 is an unsubstituted or substituted alkoxy group, see Examples 11A-1, 12A-1, and 13A-1 in the Examples section below.

For those compounds of Formula (I) where R^4 is an unsubstituted or substituted alkyl or alkenyl group, intermediate (2b) may be functionalized using metal-mediated cross-coupling reactions as described above. For a detailed description of a representative compound prepared where R^4 is a substituted alkenyl group, see Example 14A-1 in the Examples section below. Compounds of Formula (I) where R^4 is an unsubstituted or substituted alkyl or alkenyl group may also be prepared using procedures analogous to those described in U.S. Patent No. 6,313,124 (see Schemes 7, 11, and 12, and Examples 3 and 431), incorporated herein by reference.

Conventional methods and/or techniques of separation and purification known to one of ordinary skill in the art can be used to isolate the compounds of the present invention, as well as the various intermediates related thereto. Such techniques will be well-known to one of ordinary skill in the art and may include, for example, all types of chromatography (high pressure liquid chromatography (HPLC), column chromatography using common adsorbents such as silica gel, and thin-layer chromatography), recrystallization, and differential (i.e., liquid-liquid) extraction techniques.

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a compound of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound, N-oxide, or prodrug with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitiate, pamoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulfonate salts, and the like. A preferred salt of the compounds of the present invention is the hydrochloride salt. The salts may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See, e.g., Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by

various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di(C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)$_2$, P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)$_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen

atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl, -C(OY_0)Y_1 wherein Y_0 is (C_1-C_4) alkyl and Y_1 is (C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, -C(Y_2)Y_3 wherein Y_2 is H or methyl and Y_3 is mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

The compounds of the present invention may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of the present invention as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of the present invention incorporates a double bond or a fused ring, both the *cis*- and *trans*- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereoisomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of the present invention may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of a chiral HPLC column.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as

water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

It is also possible that the intermediates and compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. The term "tautomer" or "tautomeric form" refers to structural isomers of different energies which are interconvertible *via* a low energy barrier. For example, proton tautomers (also known as prototropic tautomers) include interconversions *via* migration of a proton, such as keto-enol and imine-enamine isomerizations. A specific example of a proton tautomer is the imidazole moiety where the proton may migrate between the two ring nitrogens. Valence tautomers include interconversions by reorganization of some of the bonding electrons.

The present invention also embraces isotopically-labeled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I and ^{36}Cl, respectively.

Certain isotopically-labeled compounds of the present invention (e.g., those labeled with ^{3}H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^{3}H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^{2}H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Positron emitting isotopes such as ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, and ^{18}F are useful for positron emission tomography (PET) studies to examine substrate receptor

occupancy. Isotopically labeled compounds of the present invention can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples herein below, by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds of the present invention are useful for treating diseases, conditions and disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists; therefore, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present invention and a carrier, diluent or excipient. Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the compound of the present invention is being applied. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons skilled in the art as safe (GRAS) to be administered to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., PEG400, PEG300), etc. and mixtures thereof. The formulations may also include one or more buffers, stabilizing agents, surfactants, wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, antioxidants, opaquing agents, glidants, processing aids, colorants, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug (i.e., a compound of the present invention or pharmaceutical composition thereof) or aid in the manufacturing of the pharmaceutical product (i.e., medicament).

The formulations may be prepared using conventional dissolution and mixing procedures. For example, the bulk drug substance (i.e., compound of the present invention or stabilized form of the compound (e.g., complex with a cyclodextrin derivative or other known complexation agent)) is dissolved in a suitable solvent in the presence of one or more of the excipients described above. The compound of the present invention is typically formulated into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the drug and to give the patient an elegant and easily handleable product.

The pharmaceutical composition (or formulation) for application may be packaged in a variety of ways depending upon the method used for administering the drug. Generally, an article for distribution includes a container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also include appropriate warnings.

The present invention further provides a method of treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists in an animal that includes administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The method is particularly useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor (in particular, CB1 receptor) antagonists.

Preliminary investigations have indicated that the following diseases, conditions, and/or disorders are modulated by cannabinoid receptor antagonists: eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and

bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, inflammation, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit disorder (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), Parkinson's disease, and type II diabetes.

Accordingly, the compounds of the present invention described herein are useful in treating diseases, conditions, or disorders that are modulated by cannabinoid receptor antagonists. Consequently, the compounds of the present invention (including the compositions and processes used therein) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein.

Other diseases, conditions and/or disorders for which cannabinoid receptor antagonists may be effective include: premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, migraines, panic disorder, anxiety, post-traumatic syndrome, social phobia, cognitive impairment in non-demented individuals, non-amnestic mild cognitive impairment, post operative cognitive decline, disorders associated with impulsive behaviours (such as, disruptive behaviour disorders (e.g., anxiety/depression, executive function improvement, tic disorders, conduct disorder and/or oppositional defiant

disorder), adult personality disorders (e.g., borderline personality disorder and antisocial personality disorder), diseases associated with impulsive behaviours (e.g., substance abuse, paraphilias and self-mutilation), and impulse control disorders (e.g., intermittene explosive disorder, kleptomania, pyromania, pathological gambling, and trichotillomania)), obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction in males (e.g., premature ejaculation), sexual dysfunction in females, disorders of sleep (e.g., sleep apnea), autism, mutism, neurodengenerative movement disorders, spinal cord injury, damage of the central nervous system (e.g., trauma), stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases (e.g., encephalitis or meningitis), cardiovascular disorders (e.g., thrombosis), and diabetes.

The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of from about 0.7 mg to about 7,000 mg per day. For a normal adult human having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram body weight is typically sufficient. However, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular compound being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure. It is also noted that the compounds of the present invention can be used in sustained release, controlled release, and delayed release formulations, which forms are also well known to one of ordinary skill in the art.

The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the diseases, conditions and/or disorders described herein. Therefore, methods of treatment that include administering compounds of the present invention in combination with other pharmaceutical agents are also provided. Suitable pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds

of the present invention include anti-obesity agents such as apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, 11β-hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11β-HSD type 1) inhibitors, peptide YY_{3-36} or analogs thereof, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT2c agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), Neuropeptide-Y antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related proteins (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists and the like. Other anti-obesity agents, including the preferred agents set forth hereinbelow, are well known, or will be readily apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group consisting of orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, pseudoephedrine and peptide YY_{3-36} or an analog thereof. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

Representative anti-obesity agents for use in the combinations, pharmaceutical compositions, and methods of the invention can be prepared using methods known to one of ordinary skill in the art, for example, sibutramine can be prepared as described in U.S. Pat. No. 4,929,629; bromocriptine can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 3,752,814 and

3,752,888; orlistat can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874; and PYY_{3-36} (including analogs) can be prepared as described in US Publication No. 2002/0141985 and WO 03/027637. All of the above recited references are incorporated herein by reference.

Other suitable pharmaceutical agents that may be administered in combination with the compounds of the present invention include agents designed to treat tobacco abuse (e.g., nicotine receptor partial agonists, bupropion hypochloride (also known under the tradename Zyban™) and nicotine replacement therapies), agents to treat erectile dysfunction (e.g., dopaminergic agents, such as apomorphine), ADD/ADHD agents (e.g., Ritalin™, Strattera™, Concerta™ and Adderall™), and agents to treat alcoholism, such as opioid antagonists (e.g., naltrexone (also known under the tradename ReVia™) and nalmefene), disulfiram (also known under the tradename Antabuse™), and acamprosate (also known under the tradename Campral™)). In addition, agents for reducing alcohol withdrawal symptoms may also be co-administered, such as benzodiazepines, beta-blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (Neurontin™). Treatment for alcoholism is preferably administered in combination with behavioral therapy including such components as motivational enhancement therapy, cognitive behavioral therapy, and referral to self-help groups, including Alcohol Anonymous (AA).

Other pharmaceutical agents that may be useful include antihypertensive agents; anti-inflammatory agents (e.g., COX-2 inhibitors); antidepressants (e.g., fluoxetine hydrochloride (Prozac™)); cognitive improvement agents (e.g., donepezil hydrochloride (Aricept™) and other acetylcholinesterase inhibitors); neuroprotective agents (e.g., memantine); antipsychotic medications (e.g., ziprasidone (Geodon™), risperidone (Risperdal™), and olanzapine (Zyprexa™)); insulin and insulin analogs (e.g., LysPro insulin); GLP-1 (7-37) (insulinotropin) and GLP-1 (7-36)-NH_2; sulfonylureas and analogs thereof: chlorpropamide, glibenclamide,

tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glypizide®, glimepiride, repaglinide, meglitinide; biguanides: metformin, phenformin, buformin; α2-antagonists and imidazolines: midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linogliride, A-4166; glitazones: ciglitazone, Actos® (pioglitazone), englitazone, troglitazone, darglitazone, Avandia® (BRL49653); fatty acid oxidation inhibitors: clomoxir, etomoxir; α-glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-73,945; β-agonists: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; phosphodiesterase inhibitors: L-386,398; lipid-lowering agents: benfluorex: fenfluramine; vanadate and vanadium complexes (e.g., Naglivan®) and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG 994, pramlintide (Symlin™), AC 2993, nateglinide, aldose reductase inhibitors (e.g., zopolrestat), glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitors and/or cholesterol biosynthesis inhibitors or cholesterol absorption inhibitors, especially a HMG-CoA reductase inhibitor (e.g., atorvastatin or the hemicalcium salt thereof), or a HMG-CoA synthase inhibitor, or a HMG-CoA reductase or synthase gene expression inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid sequesterant, a fibrate, an ACAT inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, an anti-oxidant or niacin. The compounds of the present invention may also be administered in combination with a naturally occurring compound that acts to lower plasma cholesterol levels. Such naturally occurring compounds are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract, *Hoodia* plant extracts, and niacin.

The dosage of the additional pharmaceutical agent will also be generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being treated, the extent of treatment desired, the nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment and the nature of the effect desired. In general, the dosage range of an anti-obesity agent is

in the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kilogram body weight of the individual per day, preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kilogram body weight of the individual per day. However, some variability in the general dosage range may also be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular anti-obesity agent being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent is administered to a subject in need of such treatment, preferably in the form of a pharmaceutical composition. In the combination aspect of the invention, the compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent may be administered either separately or in the pharmaceutical composition comprising both. It is generally preferred that such administration be oral. However, if the subject being treated is unable to swallow, or oral administration is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration may be appropriate.

According to the methods of the invention, when a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent are administered together, such administration can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is especially preferred that such administration be oral and simultaneous. When a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each can be by the same or by different methods.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent (referred to herein as a "combination") is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, a compound of the present invention or a combination can be administered to a patient separately or together in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral, (for example, intravenous, intramuscular, or subcutaneous) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (for example, powder, ointment or drop), or buccal, or nasal, dosage form.

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents, or vehicles include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of microorganism contamination of the compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of injectable pharmaceutical compositions can be brought about by the use of agents capable of delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one inert customary pharmaceutical excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders (e.g., starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid and the like); (b) binders (e.g., carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, acacia and the like); (c) humectants (e.g., glycerol and the like); (d) disintegrating agents (e.g., agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate and the like); (e) solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound of the present invention and/or the additional pharmaceutical agent in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The drug can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In

addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, sesame seed oil and the like), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

Besides such inert diluents, the composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the combination, may further comprise suspending agents, e.g., ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention or a combination with suitable non-irritating excipients or carriers, such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ordinary room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity thereby releasing the active component(s).

Dosage forms for topical administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents may comprise ointments, powders, sprays and inhalants. The drugs are admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also intended to be included within the scope of

the present invention.

The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages, etc. useful for non-human animals. The administration of a compound of the present invention or combination (i.e., a compound of the present invention with at least one additional pharmaceutical agent) can be effected orally or non-orally (e.g., by injection).

An amount of a compound of the present invention (or combination) is administered such that an effective dose is received. Generally, a daily dose that is administered orally to an animal is between about 0.01 and about 1,000 mg/kg of body weight, preferably between about 0.01 and about 300 mg/kg of body weight.

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the compound is ingested with the daily water supply. The compound can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water-soluble salt).

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the compound with an excipient, diluent or carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the compound in the finished feed with which the premix is blended. Preferably, the compound is thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the compound may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic

solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of compound in the concentrate are capable of wide variation since the amount of the compound in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of compound.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements, which are suitable for direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound of the present invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender, to ensure homogeneity.

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the compound across the top of the dressed feed.

Drinking water and feed effective for increasing lean meat deposition and for improving lean meat to fat ratio are generally prepared by mixing a compound of the present invention with a sufficient amount of animal feed to provide from about 10^{-3} to about 500 ppm of the compound in the feed or water.

The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally contain from about 1 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to about 300 grams per ton of feed.

The preferred poultry and domestic pet feeds usually contain about 1 to about 400 grams and preferably about 10 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed.

For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention (or combination) may be prepared in the form of a paste or

a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal in which increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio is sought.

In general, parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a compound of the present invention (or combination) to provide the animal with about 0.01 to about 20 mg/kg/day of body weight of the drug. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic pets is in the range of from about 0.05 to about 10 mg/kg/day of body weight of drug.

Paste formulations can be prepared by dispersing the drug in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

Pellets containing an effective amount of a compound of the present invention, pharmaceutical composition, or combination can be prepared by admixing a compound of the present invention or combination with a diluent such as carbowax, carnuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting process.

It is, of course, recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level which will provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired. Moreover, implants may also be made periodically during the animal treatment period in order to maintain the proper drug level in the animal's body.

The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and/or trim unwanted fat from pet animals, the instant invention provides the means by which this may be accomplished. For poultry, beef and swine breeders, utilization of the method of the present invention yields leaner animals that command higher sale prices from the meat industry.

Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

EXAMPLES

Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

General Experimental Procedures

NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 or 500 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 and 500 MHz ^{1}H, respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet; v br s, very broad singlet; br m, broad multiplet; 2s, two singlets. In some cases only representative ^{1}H NMR peaks are given.

Mass spectra were recorded by direct flow analysis using positive and negative atmospheric pressure chemical ionization (APcI) scan modes. A Waters APcI/MS model ZMD mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system was used to carry out the experiments

Mass spectrometry analysis was also obtained by RP-HPLC gradient method for chromatographic separation. Molecular weight identification was recorded by positive and negative electrospray ionization (ESI) scan modes. A Waters/Micromass ESI/MS model ZMD or LCZ mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system and HP 1100 DAD was used to carry out the experiments.

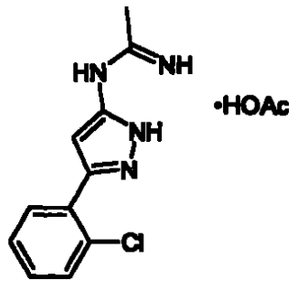
Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}Cl/^{37}Cl$-containing ions and 1:1 for $^{79}Br/^{81}Br$-containing ions) and only the lower mass ion is given. MS peaks are reported for all examples.

Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line (λ = 589 nm) at the indicated temperature and are reported as follows $[\alpha]_D^{temp}$, concentration (c = g/100 ml), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Biotage™ columns (ISC, Inc., Shelton, CT) under low nitrogen pressure. Radial chromatography was performed using a Chromatotron™ (Harrison Research).

Preparation of Key Intermediates

Preparation of Intermediate N-[5-(2-Chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-acetamidine, Acetate Salt (I-1A-1a):



I-1A-1a

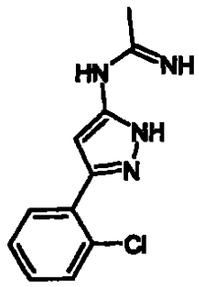
To a solution of 2-chlorobenzoylacetonitrile (400 g, 2.23 mol) in ethanol (9 L) was added hydrazine hydrate (221 g, 4.42 mol) over 15 minutes while maintaining internal reaction temperature at 15 to 25 °C. The mixture was then heated at 75 °C for 20 hr. After cooling, the reaction was concentrated, *in vacuo*, to give a brown oil. The residue was dissolved in ethyl acetate (4 L), washed with half saturated brine (4 L), and then dried (Na_2SO_4) to a give a crude, dark orange solution of 5-(2-chlorophenyl)-

2H-pyrazol-3-ylamine that was carried directly into the next reaciton: +ESI MS (M+1) 194.0.

To a stirred solution of potassium carbonate (2 Kg) in water (5 L) was added solid ethyl acetimidate hydrochloride salt (731 g, 5.83 mol), portionwise, over 10 minutes. The ethyl acetimidate free base was extracted into ethyl acetate (4 L), separated and the organic layer then dried (Na_2SO_4).

To the stirred ethyl acetate solution of 5-(2-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-ylamine was added the ethyl acetimidate free base solution over 10 minutes. Glacial acetic acid (140 ml, 2.42 mol) was then added over a 20-minute period while maintaining the reaction between 10 and 30 °C. A precipitate began to form after approximately 15 ml of acetic acid had been added. After stirring for 5 hours, the product was collected on a course sintered glass funnel. The product on the filter was washed with ethyl aceate until the eluent was colorless. After drying overnight on the frit under a stream of air using low vacuum, intermediate I-1A-1a was obtained as an off-white, crystalline solid (543 g, 82.6%): +ESI MS (M+1) 235.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.52 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

Preparation of Intermediate N-[5-(2-Chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-acetamidine (I-1A-1b):

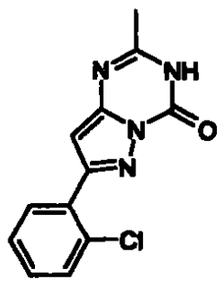


I-1A-1b

To a stirred mixture of 2 M aqueous NaOH (75 mL, 152 mol) and 2-methyltetrahydrofuran (155 ml) was added N-[5-(2-chlorophenyl)-

2H-pyrazol-3-yl]-acetamidine, acetate salt (I-1A-1a; 11.5 g, 39.0 mmol), portionwise, over 15 minutes at room temperature. The organic layer was separated, washed with brine (75 ml), and then concentrated to one half volume, at which time a precipitate begins to form. The stirred mixture was diluted with MTBE (70 mL), cooled to –5 °C in an ice/brine bath for 1 hour, and the resulting precipitate collected on a course sintered glass funnel. The solid was washed with ice-cold MTBE (50 mL) and then dried, *in vacuo*, to afford intermediate I-1A-1b as a solid (5.74 g, 63%): +ESI MS (M+1) 235.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.04 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-2-methyl-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-1A-1c):

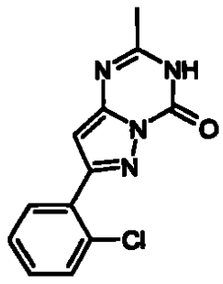


I-1A-1c

To an ethanolic solution of sodium ethoxide, generated by portionwise addition of sodium metal (10.5 g, 455 mmol) to stirred ethanol (450 ml), was added *N*-[5-(2-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-acetamidine, acetate salt (I-1A-1b; 13.4 g, 45.5 mmol) in one portion. Diethylcarbonate (44.1 ml, 364 mmol) was added, dropwise, and the mixture was heated to reflux, overnight. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated, *in vacuo*, and then extracted with ethyl acetate from water, adjusted to pH 6 with 3 M aqueous HCL. The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and then concentrated, *in vacuo*, to afford the crude product as an off-white solid (11.0 g). The solids were triturated from ethyl acetate (100 ml), the supernate was decanted away, the solids were

washed with additional ethyl acetate (100 ml) and then dried, *in vacuo*, to afford I-1A-1c as a colorless solid (10.0 g, 84%): +APcI MS (M+1) 261.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.81 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

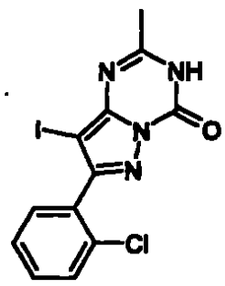
Alternative Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-2-methyl-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-1A-1c):



I-1A-1c

To a pale yellow solution of *N*-[5-(2-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-acetamidine (I-1A-1b; 2.04 g, 8.69 mmol) in DMSO (17 mL) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (1.53 g, 9.44 mmol), portionwise over 1 minute at room temperature. After stirring for one hour, the reaction was added to stirred 1 M aqueous HCl (17 ml) over 5 minutes. The colorless precipitate that formed was stirred for 2.5 hours and then collected on a course sintered funnel. The solids were washed with water (50 ml) and then dried on the frit under a stream of air using low vacuum to afford I-1A-1c as a colorless solid (2.29 g, quantitative): +APcI MS (M+1) 261.3.

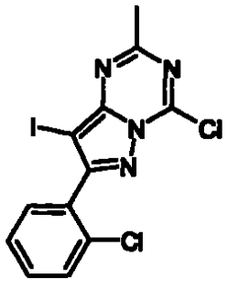
Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-8-iodo-2-methyl-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-1A-1d):



I-1A-1d

To a suspension of 7-(2-chlorophenyl)-2-methyl-3H-pyrazolo[1,5-a]-[1,3,5]triazin-4-one (I-1A-1c; 18.9 g, 72.6 mmol) in methylene chloride (290 ml) cooled in an ice bath was added *N*-iodosuccinimide (18.0 g, 79.9 mmol). The mixture became homogeneous orange solution within 5 minutes. After stirring for 5 hours, the mixture was washed with 50% saturated aqueous NH_4OH (160 ml), 1 M aqueous $Na_2S_2O_3$ (120 ml), and brine (120 ml). The solution was concentrated, *in vacuo*, and then concentrated again from MTBE (150 ml). Additional MTBE (75 ml) was added and stirred for 1 hour. The resulting solid precipitate was collected by vacuum filtration in a course sintered glass funnel, washed with MTBE (50 ml) and then dried, *in vacuo*, to afford product I-1A-1d as a solid (25.5 g, 91%): +APcI MS (M+1) 387.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

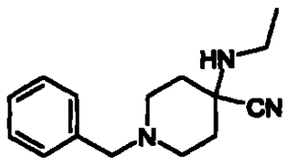
Preparation of Intermediate 4-Chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-1A-1e):



I-1A-1e

To a solution of 7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methyl-1H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-1A-1d; 1.00 g, 2.6 mmol) and diisopropylethylamine (0.68 ml, 3.8 mmol) in toluene (30 ml) at room temperature was added $POCl_3$ (1.28 ml, 14 mmol), dropwise. The mixture was heated at reflux for 5 hours, cooled to room temperature, and then concentrated, *in vacuo*, to a viscous oil. The residue was then purified by passing through a plug of silica gel on a sintered glass funnel using 20% ethyl acetate in hexanes as eluant to provide I-1A-1e as a yellow solid (0.93 g, 89%): +APcI MS (M+1) 316.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 2.74 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 1-Benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile (I-1A-1f):

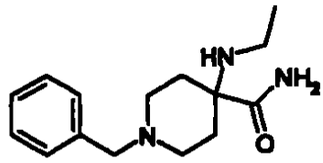


I-1A-1f

To a solution of 4-N-benzylpiperidone (5.69 g, 29.5 mmol) in ethanol (4.2 ml) cooled in an ice bath was added ethylamine hydrochloride (2.69 g, 32.3 mmol) in water (3 ml), keeping the internal temperature of the reaction below 10 °C. A solution of KCN (2.04 g, 31.3 mmol) in water (7 ml) was added to reaction solution over 10 minutes keeping the internal temperature below 10 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred 18 hours. Isopropanol (10 ml) was added to the reaction mixture to give two distinct layers: lower colorless aqueous layer and an orange organic upper layer. The organic layer was separated and stirred with water (30 ml) for 30 minutes. The organic layer was separated (orange organic layer now the bottom layer), the solvent was removed *in vacuo*, and the resultant oil diluted in methylene chloride (30 ml). The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give I-1A-1f as

an orange oil (6.05 g, 84%): +APcI MS (M+1) 244.2; 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

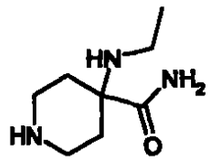
Preparation of Intermediate 1-Benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (I-1A-1g):



I-1A-1g

A solution of 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile I-1A-1f (0.58 g, 2.38 mmol) in methylene chloride (2 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (1.8 ml, 33 mmol), dropwise, while keeping the internal temperature below 20 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 19 hours. After stirring was discontinued, the thick pale orange H_2SO_4 bottom layer was separated, cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH keeping the internal temperature below 55 °C. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 X 10 ml), the combined organic layers were washed with brine (20 ml), dried (Na_2SO_4), and then concentrated, *in vacuo*, to afford I-1A-1g as a pale orange oil that solidified to a peach colored solid upon standing (0.54 g, 87%): +APcI MS (M+1) 262.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.41 (br s, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

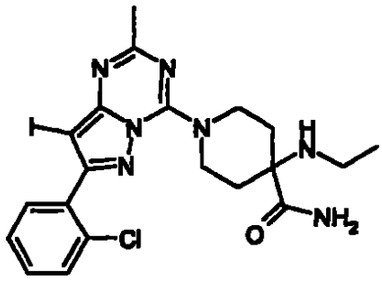
Preparation of Intermediate 4-Ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (I-1A-1h):



I-1A-1h

To a solution of 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (I-1A-1g; 7.39 g, 28.3 mmol) in methanol (100 ml) was added 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 1.48 g). The mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite®, and then concentrated to give a colorless solid I-1A-1h (4.84 g, quantitative): +APcI MS (M+1) 172.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.89 (ddd, *J* = 12.9, 8.7, 3.3 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 12.9, 6.6, 3.7 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (ddd, *J* = 13.7, 8.3, 3.7 Hz, 2H), 1.55 (ddd, *J* = 13.7, 6.6, 3.3 Hz, 2h), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Preparation of Intermediate 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (I-1A-1j):

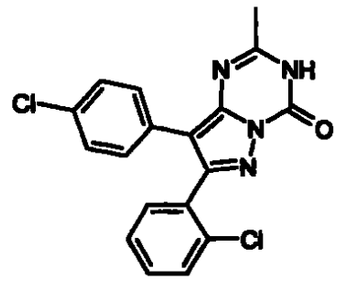


I-1A-1j

To a solution of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-1A-1e; 28 mg, 0.069 mmol) and triethylamine (14 µl, 0.10 mmol) in tetrahydrofuran (1 ml) was added

4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (I-1A-1h; 13 mg, 0.076 mmol) and the mixture was stirred overnight. The mixture was extracted from water with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered through a 0.45 µm filter disk, and then concentrated, *in vacuo*, to afford the crude product (50 mg). Purification on a Chromatotron using 0-20-30% acetonitrile in methylene chloride as eluant afforded product I-1A-1l (20 mg, 54%): +APcI MS (M+1) 540.8; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.83-4.65 (br m, 2H), 4.20-4.05 (br m, 2H), 2.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-2A-1a):

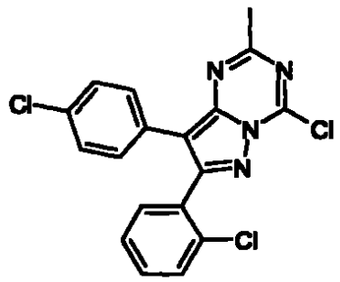


I-2A-1a

To a mixture of 7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methyl-3H-pyrazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-1A-1d; 141 g, 364 mmol) and 4-chlorophenyl-boronic acid (85.1 g, 544 mmol) in dimethoxyethane (1.4 L) was added 2 M aqueous Na_2CO_3 (365 ml) and then (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)-dichloropalladium(II), dichloromethane complex (5.80 g, 7.17 mmol). The reaction was heated at reflux for 16 hours, cooled, and the organic layer separated and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methyltetrahydrofuran (1.4 L) and washed with 1 M aqueous NaOH (2 X 700 ml) and 1 M aqueous HCl (700 ml). The solvent was removed, *in vacuo*, to give a brown solid which was suspendend in methanol (1.2 L). The mixture was concentrated to one-third volume, the solids were

collected by vacuum filtration in a course sintered glass funnel, washed with methanol (1 L) and then dried, *in vacuo*, to afford product I-2A-1a as a light-brown solid (103 g, 76%): +APcI MS (M+1) 371.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

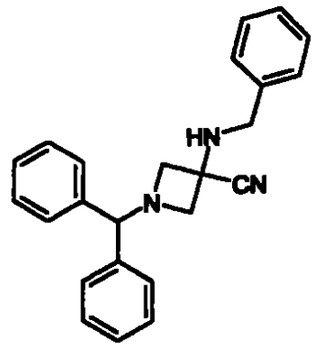
Preparation of Intermediate 4-Chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b):



I-2A-1b

To a stirred slurry of 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-2A-1a; 30.0 g, 80.8 mmol) in toluen (400 ml) at room temperature was added diisopropylethylamine (30.3 ml, 173 mmol) and then $POCl_3$ (15.9 ml, 168 mmol) over 10 minutes. The mixture was heated at 80 °C for 5 hours, cooled to room temperature, and then slowly quenched by slow addition to half saturated brine (300 ml). The biphasic mixture was filtered through Celite® to remove the brown solids that formed on quench. The organic layer was separated and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (200 ml) and then brine (200 ml). The organic solution was concentrated, *in vacuo*, to ½ volume and then filtered through a cotton plug. The solution was further concentrated to ¼ volume, at which point, a yellow solid began to precipitate. Hexane (300 ml) was then added and stirred for 1 hour. The solids were collected on a sintered glass funnel and dried, *in vacuo*, to afford the desired product I-2A-1b (22.3 g, 71%) as a dark-yellow solid: +APcI MS (M+1) 389.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.39 (m, 6H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H).

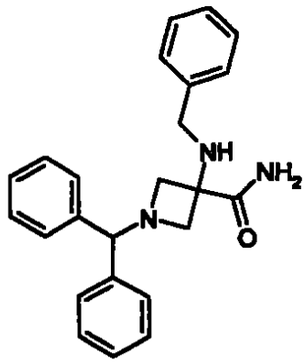
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-2A-1c):



I-2A-1c

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (3.3 g, 14 mmol) in methanol (35 ml) was added benzylamine (1.6 ml, 15 mmol) and then acetic acid (0.88 ml, 15 mmol) at room temperature. After stirring for 45 minutes, solid NaCN (0.76 g, 15 mmol) was added in portions over 2 minutes and the mixture was heated to reflux overnight. The reaction, which now contained a precipitate, was cooled and then stirred at room temperature. The solids were collected by vacuum filtration, rinsed with a small volume of cold methanol, and then dried, *in vacuo*, to give I-2A-1c as a solid (3.56 g, 72%): +APcI MS (M+1) 354.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 7H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

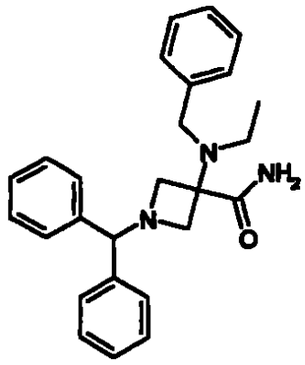
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-2A-1d):



I-2A-1d

A solution of 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carbonitrile I-2A-1c (3.45 g, 9.76 mmol) in methylene chloride (55 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (8.1 ml, 0.15 mol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 10. The mixture was extracted with methylene chloride; the combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and then concentrated, *in vacuo*, to afford a brown solid. Trituration of this material from hexanes/diethyl ether afforded a light tan solid which were collected by vacuum filtration, washed with additional hexanes and dried, *in vacuo*, to give I-2A-1d (3.34 g, 92%): +ESI MS (M+1) 372.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 7H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-(benzylethylamino)-azetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-2A-1e):



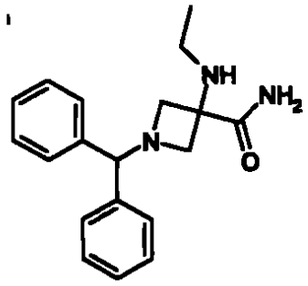
I-2A-1e

A suspension of 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide I-2A-1d (3.06 g, 8.24 mmol) in methanol (80 ml) cooled in an ice bath was treated with acetic acid (2.4 ml, 41 mmol), sodium acetate (6.8 g, 82 mmol) and acetaldehyde (1.8 ml, 41 mmol). After stirring for 10 minutes, $NaCNBH_3$ (6.24 mg, 9.9 mmol) was added, portionwise. After stirring for 45 minutes, the mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The reaction was concentrated, *in vacuo*, and the residue then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and then concentrated, *in vacuo*, to afford the crude free-base of the product (3.8 g): +APcI MS (M+1) 400.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.41-7.37 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.20-7.12 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

For purification, a solution of the free base in methanol (75 ml) was treated with 1M HCl in diethyl ether (21 ml), dropwise over 5 minutes. After stirring for 20 minutes, the mixture was concentrated under reduced pressure followed by concentration from additional methanol (2X) and then ethanol. The residue was then suspended and stirred in isopropanol (3 ml)

while diethyl ether (50 ml) was slowly added. After stirring for 45 minutes, the solids were isolated by vacuum filtration, washed with ether and then dried, *in vacuo*, to provide I-2A-1e (4.4 g, quantitative): +APcI MS (M+1) 400.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.25 (br m, 15H), 5.76 (br s, 1H), 4.21 (br s, 4H), 3.93 (v br s, 2H), 1.02 (br s, 3H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-2A-1f):



I-2A-1f

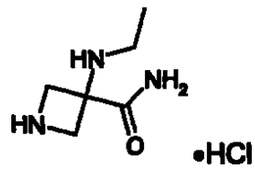
Oxalyl chloride (145.2 g, 1.121 mol) was added to dichloromethane (3.75 liters) and the resulting solution was cooled to -78 °C. Dimethyl sulfoxide (179.1 g, 2.269 mol) was then added over a duration of 20 minutes (maintained internal temperature below -70 °C during addition). 1-Benzhydryl-azetidin-3-ol (250.0 g, 1.045 mol) was then added as a solution in dichloromethane (1.25 liter) to -78 °C solution over a duration of 40 minutes (maintained internal temperature below -70 °C during addition). The solution was stirred for 1 hour at -78 °C followed by the addition of triethylamine (427.1 g, 4.179 mol) over 30 minutes (maintained internal temperature below -70 °C during addition). The reaction was then allowed to come to room temperature slowly and stir for 20 hours. Aqueous 1.0 M hydrochloric acid (3.2 liters, 3.2 mol) was added to the crude reaction solution over 30 minutes, followed by stirring for 10 minutes at room temperature. The heavy dichloromethane layer (clear yellow in color) was then separated and discarded. The remaining acidic aqueous phase (clear, colorless) was treated with 50% sodium hydroxide (150 ml, 2.1 mol) with

stirring over a 30 minute period. The final aqueous solution had a pH = 9. At this pH the desired product precipitates from solution as a colorless solid. The pH = 9 solution was stirred for 30 minutes and then the precipitated product was collected by filtration. The collected solid was washed with 1.0 liter of water and then air dried for 36 hours to give 1-benzhydrylazetidin-3-one (184.1 g, 74%) as an off-white solid: +ESI MS (M+1 of hydrated ketone) 256.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.47-7.49 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.97 (s, 4H).

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (53.4 g, 225 mmol) in methanol (750 ml) was added ethylamine hydrochloride (20.2 g, 243 mmol), KCN (15.4 g, 229 mmol) and then acetic acid (14.3 ml, 247 mmol) at room temperature. After stirring for 2.5 hours at room temperature, at which point the starting ketone had been consumed, the mixture was heated at 55 °C for 15 hours. After cooling the reaction to 50 °C, the reaction was treated with dimethyl sulfoxide (19.2 ml, 270 mmol) and then 2N aqueous NaOH (251 ml) over a 10-minute period. A solution of 11% aqueous peroxide (80 ml, 247 mmol) was added over 5 minutes (exothermic reaction), during which time a precipitate formed. Additional water (270 ml) was added to aid stirring. After cooling to room temperature and stirring for an additional hour, the solids were collected on a sintered funnel, washed with water, and then dried, *in vacuo*, to give crude I-2A-1f (55.3 g, 79%) as a solid.

For purification purposes, crude 1-benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-2A-1f; 83.0 g, 268 mmol) was added to 1 M HCl (1.3 l), portionwise. After washing the solution with methylene chloride (1 l, then 0.8 l), the mixture was treated with 50% aqueous NaOH (130 ml) to bring the pH = 10. The precipitate that formed on basification were collected on a sintered funnel, washed with water, and then dried, *in vacuo*, to give I-2A-1f (72.9 g, 88%) as a colorless solid: +ESI MS (M+1) 310.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

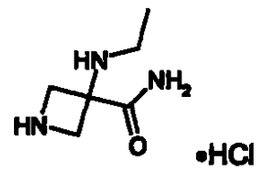
Preparation of Intermediate 3-Ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-2A-1g):



I-2A-1g

To a solution of 1-benzhydryl-3-(benzylethylamino)-azetidine-3-carboxylic acid amide hydrochloride salt (I-2A-1e; 0.66 g, 1.4 mmol) in methanol (25 ml) was added 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (30% water; 0.13 g). The mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (45 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was diluted with methanol (200 ml) filtered through a 0.45 μm filter disk, and then concentrated to a solid. The residue was triturated from diethyl ether, collected by vacuum filtration, washed with diethyl ether and then dried, *in vacuo*, to afford I-2A-1g (298 mg, 98%): +APcI MS (M+1) 144.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 4.56 (br s, 4H), 3.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Alternate Preparation of Intermediate 3-Ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-2A-1g):

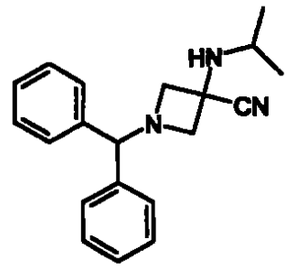


I-2A-1g

To a suspention of 1-benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-2A-1f; 36.1 g, 117 mmol) in methanol (560 ml) at room temperature was added concentrated aqueous HCl (19.5 ml, 234 mmol), resulting in a clear solution. To 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (3.75 g) was added methanol (85 ml), followed by the methanolic solution of I-2A-1f. The mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room

temperature for 20 hours. The reaction was then filtered through Celite® and then concentrated to low volume under reduced pressure, at which point a precipitate formed. The suspension was diluted with MTBE (500 ml), stirred for an additional hour, and the precipitate collected by vacuum filtration. The solid was washed washed with MTBE and then dried, *in vacuo*, to afford I-2A-1g (24.8 g, 98%) as a colorless solid.

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-3A-1a):

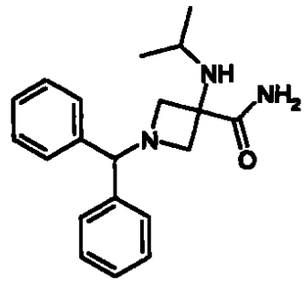


I-3A-1a

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (3.20 g, 13.5 mmol) in ethanol (100 ml) cooled in an ice bath was added isopropylamine (1.26 ml, 14.8 mmol), followed by dropwise addition of concentrated aqueous HCl (1.23 ml, 14.8 mmol). After stirring for 15 minutes, a solution of NaCN (0.727 g, 14.8 mmol) in water (30 ml) was added to the reaction mixture over 7 minutes. The reaction was then warmed to room temperature and stirred overnight. After concentrating the reaction to half volume, *in vacuo*, it was extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give an oil (3.17 g) that was 2:1 cyanohydrin to ketone as judged by ^1H NMR and LCMS. A solution of the residue in methanol (17 ml) was treated with isopropylamine (2.3 mmol, 27 mmol) and then acetic acid (1.6 ml, 27 mmol) at room temperature. After stirring for 30 minutes, solid NaCN (330 mg, 6.7 mmol) was added and the mixture was heated to reflux overnight. The reaction was concentrated, *in*

vacuo, and then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give I-3A-1a as a dark foam (3.41 g, 83%): +APcI MS (M+1) 306.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.45-7.42 (m, 4H), 7.31-7.18 (m, 6H), 4.42 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.11 (septuplet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

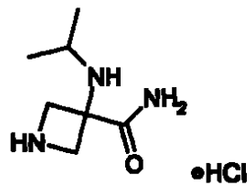
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-3A-1b):



I-3A-1b

A solution of 1-benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-3A-1a; 3.40 g, 11.1 mmol) in methylene chloride (25 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (5.95 ml, 111 mmol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 11. The mixture was extracted with methylene chloride, the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and then concentrated, *in vacuo*, to afford a crude foam (3.3 g) that was then purified on a Biotage™ Flash 40M column using 0-2% methanol in methylene chloride as eluant to afford the title compound I-3A-1b (2.32 g, 64%) as a brown solid: +ESI MS (M+1) 324.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.90 (septuplet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

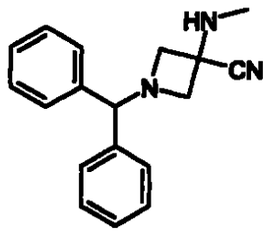
Preparation of Intermediate 3-Isopropylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-3A-1c):



I-3A-1c

To a solution of 1-benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-3A-1b; 2.28 g, 7.05 mmol) in methanol (100 ml) was added 1M HCl in ether (14.8 ml, 14.8 mmol) and then water (10 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (60% water; 1.43 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite®, and then concentrated, *in vacuo*. The residue was then concentrated, *in vacuo*, from toluene (2X), acetonitrile (2X) and then methanol to give I-3A-1c (1.59 g, 98%) as a tan solid: +APcI MS (M+1) 158.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.71 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.49 (septuplet, J = 6.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-3A-2a):

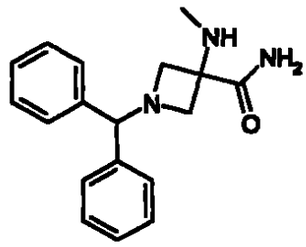


I-3A-2a

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (2.13 g, 8.98 mmol) in methanol (17 ml) was added methylamine hydrochloride (1.21 g, 18.0 mmol) and then acetic acid (1.03 ml, 18.0 mmol) at room temperature. After stirring

for 5 minutes, solid KCN (1.17 g, 18.0 mmol) was added and the mixture was heated to 60 °C for 19 hours. The reaction was cooled; the solid product was collected by vacuum filtration, rinsed with methanol, and then dried, *in vacuo*, to afford I-3A-2a as a colorless solid (2.50 g, quantitative): +ESI MS (M+1) 278.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

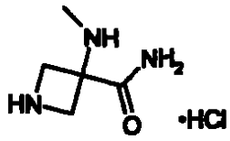
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-3A-2b):



I-3A-2b

A vigorously stirred solution of 1-benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-3A-2a; 2.10 g, 7.57 mmol) in methylene chloride (25 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (4.0 ml, 76 mmol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 11. The mixture was extracted with methylene chloride, the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and then concentrated, *in vacuo*, to afford I-3A-2b (1.2 g, 54%) as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 296.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

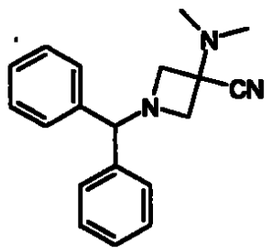
Preparation of Intermediate 3-Methylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-3A-2c):



I-3A-2c

To a suspension of 1-benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-3A-2b; 13.5 g, 45.8 mmol) in methanol (90 ml) was added concentrated aqueous HCl (8.0 ml, 96 mol), dropwise, to give a homogeneous solution. After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 4.1 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 7 hours. The mixture was filtered through a pad of Celite®, washing with copious amount of 9:1 methanol/water, and then 9:1 tetrahydrofuran/water until no product eluted (determined with ninhydrin stain). The filtrate was then concentrated, *in vacuo*, and the residue was then triturated from diethyl ether to give I-3A-2c (9.3 g, quantitative) as a brown solid: +APcI MS (M+1) 129.9; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-dimethylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-3A-3a):

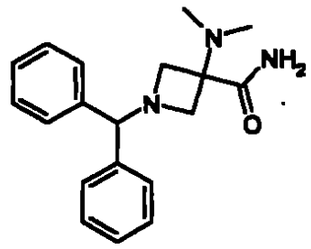


I-3A-3a

A solution of 2M dimethylamine in THF (3.92 ml, 7.83 mmol) was added to 1-benzhydrylazetidin-3-one (1.43 g, 6.03 mmol). After stirring 5

minutes, acetic acid (0.450 ml, 7.83 mmol), solid KCN (0.510 g, 7.83 mmol), and methanol (0.5 ml) were added at room temperature. After stirring for 5 minutes, the mixture was heated to 60°C for 19 hours. The reaction was cooled and extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated, *in vacuo*, to afford I-3A-3a as a foam (1.77 g, quantitative): +ESI MS (M+1) 292.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-dimethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-3A-3b):

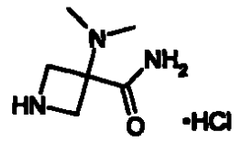


I-3A-3b

A vigorously stirred solution of 1-benzhydryl-3-dimethylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-3A-3a; 1.55 g, 5.32 mmol) in methylene chloride (30 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (3.0 ml, 54 mmol), dropwise. After warming to room temperature and stirring overnight, the reaction was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated aqueous NH_4OH to pH 11. The mixture was extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and then concentrated. The crude product (4:1 product to starting material) was then purified on a Biotage™ Flash 40M column using 3% methanol in methylene chloride as eluant. The residue (1.04 g) was then triturated from ether to afford I-3A-3b (0.75 g, 45%): +ESI MS (M+1) 310.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz,

4H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H).

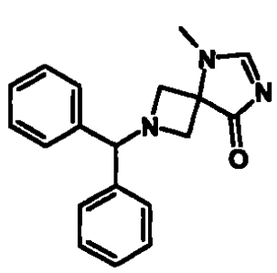
Preparation of Intermediate 3-Diethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-3A-3c):



I-3A-3c

To a solution of 1-benzhydryl-3-dimethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-3A-3b; 730 mg, 2.36 mmol) in methanol/methylene chloride was added excess 1 M HCl in diethyl ether (5.0 ml). The solvent was removed, *in vacuo*, and the resultant hydrochloride salt dissolved in methanol (30 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 365 mg), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 5 hours. The reaction was filtered through a 0.45 µM disk, and then concentrated, *in vacuo*, to give I-3A-3c (224 mg, 44%) as an off-white solid: +APcI MS (M+1) 144.0; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H).

Preparation of Intermediate 2-Benzhydryl-5-methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-3A-4a):

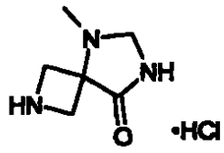


I-3A-4a

N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (1.1 ml, 8.3 mmol) was combined with 1-benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid

amide (I-3A-2b; 153 mg, 0.52 mmol) and heated to reflux. After 3 hours, the suspension was cooled and extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated, *in vacuo*, to afford I-3A-4a as a solid (152 mg, 96%): +ESI MS (M+1) 306.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 10.0 Hz, 2H).

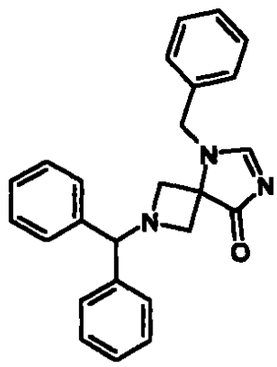
Preparation of Intermediate 5-Methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-8-one, Hydrochloride Salt (I-3A-4b):



I-3A-4b

To a solution of 2-benzhydryl-5-methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-3A-4a; 189 mg, 0.619 mmol) in methanol (30 ml) was added 1 M HCl in diethyl ether (1.3 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 95 mg), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 5 hours. The reaction was filtered through a 0.45 μM disk, and then concentrated, *in vacuo*, to give a solid. Trituration from diethyl ether afforded I-3A-4b (124 mg, 94%) as an off-white solid: +APcI MS (M+1) 142.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.38 (d, J ≈ 12.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).

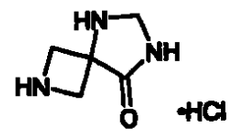
Preparation of Intermediate 2-Benzhydryl-5-benzyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-3A-5a):



I-3A-5a

N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (16 ml, 121 mmol) was combined with 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-2A-1d; 3.03 g, 8.16 mmol) and heated to reflux. After 4 hours, the suspension was cooled and extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated, *in vacuo*, to the crude solid (3.50 g). Purification of the residue on a Biotage™ Flash 40M column using 0-3% methanol in methylene chloride as eluant afforded I-3A-5a as a yellowish solid (1.92 g, 62%): +ESI MS (M+1) 382.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49-7.11 (m, 13H), 5.12 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.31 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 9.6 Hz, 2H).

Preparation of Intermediate 2,5,7-Triazaspiro[3.4]octan-8-one, Hydrochloride Salt (I-3A-5b):

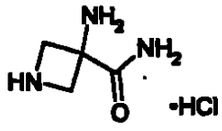


I-3A-5b

To a solution of 2-benzhydryl-5-benzyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-3A-5a; 1.83 g, 4.80 mmol) in methanol/methylene chloride was

added excess 1 M HCl in diethyl ether (10 ml). After stirring for 10 minutes, the solvent was removed, *in vacuo*, and the resultant hydrochloride salt dissolved in methanol (50 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 1.1 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 22 hours. The reaction was filtered through a 0.45 µM disk, and then concentrated, *in vacuo*, to give a gummy solid. This material was triturated from methanol to afford I-3A-5b (450 mg, 47%) as a tan solid: +APcI MS (M+1) 127.9; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.51 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 4H).

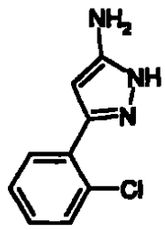
Preparation of Intermediate 3-Aminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-3A-6a):



I-3A-6a

To a solution of 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-2A-1d; 1.83 g, 4.80 mmol) in methanol/methylene chloride was added excess 1 M HCl in diethyl ether (3.5 ml). After stirring for 10 minutes, the solvent was removed, *in vacuo*, and the resultant hydrochloride salt dissolved in 10:1 methanol/water (55 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 0.37 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 23 hours. The reaction was diluted with methanol (50 ml), filtered through a 0.45 µM disk, and the disk rinsed with methanol (2 x 100 ml). The combined methanolic solutions were concentrated, *in vacuo*, and then triturated from diethyl ether to afford I-3A-6a (262 mg, 85%) as a tan solid: +APcI MS (M+1) 115.8; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 2H).

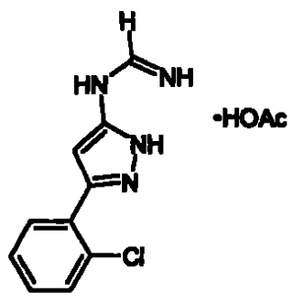
Preparation of Intermediate 5-(2-Chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-ylamine (I-3A-9a):



I-3A-9a

A solution of 2-chlorobenzoylacetonitrile (15.9 g, 89 mmol) and hydrazine hydrate (8.9 g, 0.18 mol) in ethanol (2 ml) was heated at reflux for 22 hr. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated, *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated, *in vacuo*, to a brown oil. Flash chromatography using 10% ethyl acetate in methylene chloride, changing to 5% methanol in methylene chloride as eluant afforded title product I-3A-9a (17.3 g, quantitative): +ESI MS (M+1) 194.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.25 (m, 4H), 5.99 (br s, 1H).

Preparation of Intermediate N-[5-(2-Chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-formamidine, Acetate Salt (I-3A-9b):

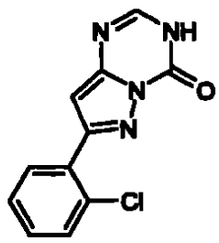


I-3A-9b

To a vigorously stirred solution of saturated aqueous Na_2CO_3 (50 mL) and methylene chloride (50 ml) was added solid ethylformimidate hydrochloride salt (8.98 g, 82 mol). After stirring for several minutes the aqueous layer was separated and extracted with additional methylene

chloride (3 x 50 ml). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) and filtered. To the stirred solution was added 5-(2-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-ylamine (I-3A-9a; 5.27 g, 27 mmol) in methylene chloride (50 mL) and then glacial acetic acid (2.67 ml, 46.6 mmol), dropwise. A cloudy precipitate began to form as the acetic acid was added. After stirring overnight, the solids were collected by vacuum filtration, washed with methylene chloride, and then dried, *in vacuo*, to give intermediate I-3A-9b, contaminated with ~25% of the corresponding dimer (MW = 396; 2 pyrazoles + 1 formamidine), as a solid (5.7 g, 75%): +APcI MS (M+1) 221.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.62-7.30 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 1.92 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]-triazin-4-one (I-3A-9c):

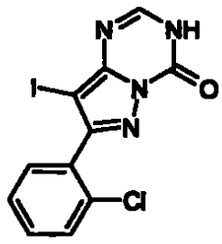


I-3A-9c

To an ethanolic solution of sodium ethoxide, generated by portionwise addition of sodium metal (4.2 g, 185 mmol) to stirred ethanol (250 ml), was added *N*-[5-(2-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-formamidine, acetate salt (I-3A-9b; 5.2 g, 18.5 mmol) in one portion. Diethylcarbonate (17.8 ml, 148 mmol) was added, dropwise, and the mixture was heated at reflux for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated, *in vacuo*, and then extracted with ethyl acetate from water after adjusting to pH 7 with 3 M aqueous HCL. The combined organic layers were washed with water and then brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and then concentrated, *in vacuo*, to one-third volume at which time a precipitate began to form. After stirring overnight, the product was collected by vacuum filtration and then dried, *in vacuo*, to afford I-3A-9c as a solid (2.61 g, 57%). A second crop of

the intermediate was collected from the filtrate after standing an additional 24 hours (600 mg, 19%): +ESI MS (M+1) 247.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.92 (s, 1H).

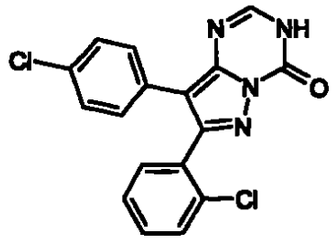
Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-8-iodo-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-3A-9d):



I-3A-9d

To a suspension of 7-(2-chlorophenyl)-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]-triazin-4-one (I-3A-9c; 2.59 g, 10.5 mmol) in chloroform (115 ml) cooled in an ice bath was added *N*-iodosuccinimide (2.36 g, 10.5 mmol), portionwise, over 15 minutes. After stirring for 3 hours, the reaction was added to stirring water and methylene chloride. A solution of saturated aqueous $Na_2S_2O_4$ was added until the color remained light yellow. The solid precipitate that was dispersed in the aqueous phase was collected by vacuum filtration and then dried, *in vacuo*, to afford intermediate I-3A-9d as a solid (3.78 g, 97%): +APcI MS (M+1) 372.9; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 4H).

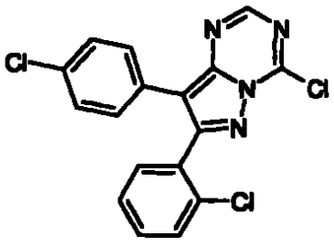
Preparation of Intermediate 7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-3A-9e):



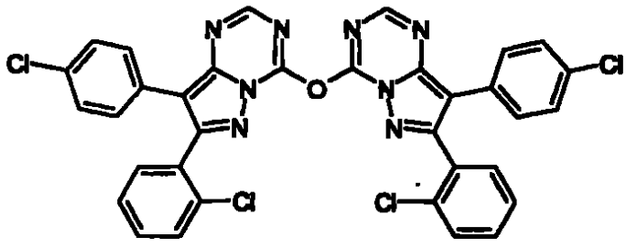
I-3A-9e

A mixture of 7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]-triazin-4-one (I-3A-9d; 500 mg, 1.34 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (315 mg, 2.01 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (50 mg, 0.043 mmol) under an argon atmosphere in ethanol (12 ml) and 2M aqueous Na_2CO_3 (2.5 ml) was degassed (3X) by pulling a vacuum followed by refilling with argon gas. The mixture was heated at 68 °C for 7 hours and then cooled to room temperature. The mixture was extracted from water with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated, *in vacuo*, to afford a dark, viscous oil (690 mg). The product was crystallized from methanol and then collected by vacuum filtration to afford, after rinsing with methanol, intermediate I-3A-9e (218 mg, 45%) as a solid: +APcI MS (M+1) 357.0; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

Preparation of Intermediate 4-Chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-3A-9f) and Di-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl] Ether (I-5A-1a):



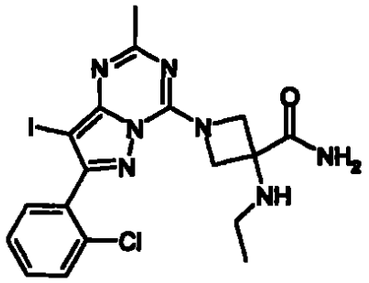
I-3A-9f



I-5A-1a

To a suspension of 7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-3H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one (I-3A-9e; 0.18 g, 0.51 mmol) in toluene (5 ml) was added $POCl_3$ (0.78 ml, 5.1 mmol) and then diisopropylethylamine (0.13 ml, 1.0 mmol), dropwise. The mixture was heated at 98 °C for 8 hours, cooled to room temperature, and then concentrated, *in vacuo*. Purification of the residue by silica gel chromatography using 30-0% hexanes in methylene chloride as eluant provided I-3A-9f (58 mg, 31%) and I-5A-1a (85 mg, 48%) as solids. I-3A-9f: +APcI MS (M+1) 375.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.53 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H). I-5A-1a: +APcI MS (M+1) 694.9; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.56-7.28 (m, 16H).

Preparation of Intermediate 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-6A-1a):

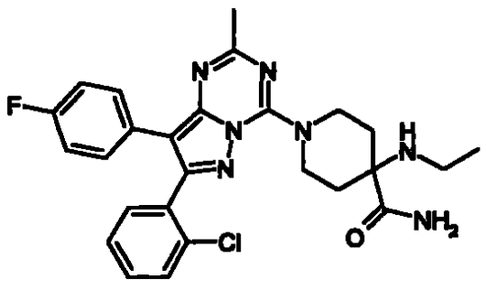


I-6A-1a

To a solution of 3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-2A-1g; 0.55 g, 2.5 mmol) and diisopropylethylamine (1.3 ml, 7.6 mmol) in DMF (10 ml) was added a solution of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-1A-1e; 0.93 g, 2.3 mmol) in methylene chloride (10 ml). After stirring 2 hours, the methylene chloride was removed, *in vacuo*, and the mixture was extracted from water, adjusted to pH 8 with saturated aqueous $NaHCO_3$, with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and brine, dried ($MgSO_4$), and then concentrated, *in vacuo*, to afford a yellow solid. The material was then triturated from methylene chloride/methanol to afford I-6A-1a (0.73 g, 62%) as a colorless solid: +APcI MS (M+1) 512.0; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.24 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.81 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.69 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.13 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Example 1

Preparation of 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-fluorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (1A-1):



1A-1

A mixture of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (I-1A-1l; 20 mg, 0.037 mmol) and 4-fluorophenylboronic acid (7.8 mg, 0.056 mmol) in ethanol (1.3 ml), toluene (1.3 ml) and 2M aqueous Na_2CO_3 (0.3 ml) was

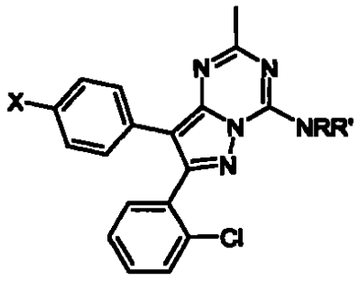
degassed (3X) by pulling a vacuum followed by refilling with nitrogen gas. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (6 mg, 0.005 mmol) was added and the mixture was heated at 80 °C for 5 hours. After cooling to room temperature, the mixture was extracted from water with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered through a 0.45 μm filter disk, and then concentrated, *in vacuo*, to afford the crude product (50 mg). Purification on a Chromatotron using 0-3% methanol in methylene chloride as eluant afforded a light yellow oil, which was crystallized from diethyl ether, and dried, *in vacuo*, to afford 1A-1 (11 mg, 58%) as a colorless solid: +ESI MS (M+1) 508.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.34 (m, 4H), 7.32 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 8.7 Hz), 4.70-4.58 (br m, 2H), 4.40-4.25 (br m, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20-2.12 (br m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

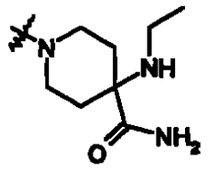
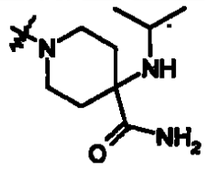
The hydrochloride salt of compound 1A-1 may be prepared using the following procedure:

To a solution of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-fluorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (1A-1; 10 mg, 0.020 mmol) in methanol (1 ml) was added 1M HCl in diethyl ether (0.050 ml). After stirring for 5 minutes, the reaction was concentrated, *in vacuo*, to a glassy solid that was then triturated from diethyl ether. The solid precipitate was isolated by decanting off the ether layer, washed with addition ether (3x), and then dried, *in vacuo*, to afford the hyrdrochloride salt of 1A-1 as an off-white solid (10 mg, 90%): +APcI MS (M+1) 508.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.35 (m, 4H), 7.31 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.9 Hz), 5.05-4.95 (br m, 2H), 4.35-4.23 (br m, 2H), 3.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67-2.59 (br m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

The compounds listed in Table 1 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 1A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

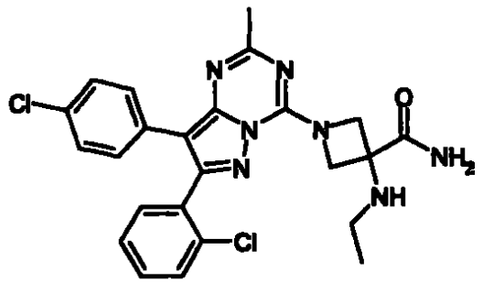
Table 1



Example No.	X	-NRR'	MS (M+H)+
1A-2	Cl		524.4
1A-3	Cl		538.3

Example 2

Preparation of 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (2A-1):



2A-1

To a stirred solution of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 2.00 g, 5.13 mmol) in DME (30 ml) at 23 °C was added diisopropylethylamine (0.940 ml, 5.36 mmol) over 5 minutes. In a separate flask, a solution of 3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide hydrochloride salt (I-2A-1h; 1.16 g, 5.37 mmol) in water (10 ml) was treated with diisopropylethylamine (1.90 ml, 10.8 mmol) over 5 minutes. The aqueous solution was then added to the DME solution over a 10-minute period while maintaining the reaction temperature below 28 °C. After 2 hours, water (20 ml) was added over 5 minutes, and an orange solid precipitated from the reaction. The solid product was collected by filtration, washed with additional water, and then air dried by pulling low house vacuum across the sample to afford 2A-1 (2.15 g, 84%) as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 496.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.35 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.14 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.77 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.61 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

The hydrochloride salt of compound 2A-1 may be prepared using the following procedure:

To a solution of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (2A-1; 100 mg, 0.201 mmol) in methanol (2 ml) was added 1M HCl in diethyl ether (0.20 ml). After stirring for 15 minutes, the reaction was concentrated, *in vacuo*, to a foam. The solid was triturated in 95/5 diethyl

ether/ethanol (2 mL) and then stirred over night. The supernate was decanted away, the solids were rinsed with additional ether, and the isolated solid dried, *in vacuo*, to afford the hydrochloride salt of 2A-1 as a colorless solid (98 mg, 91%): +ESI MS (M+1) 496.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.36 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

The benzenesulfonate salt of compound 2A-1 may be prepared using the following procedure:

A solution of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (2A-1; 0.50 g, 1.01 mmol) in methylene chloride (25 ml) was filtered through a medium sintered glass funnel to remove fine, suspended solids. The solution was concentrated, *in vacuo*, to an orange oil, and then redesolved in methylene chloride (10 ml). Benezenesulfonic acid (153 mg, 0.87 mmol) was added, portionwise, to give a pale green mixture that was filtered through a cotton plug to give a colorless solution. After stirring overnight a precipitate formed. The mixture was cooled to 0 °C, stirred an additional hour, and the solids were collected on a sintered glass funnel to afford, after drying, *in vacuo*, the benzenesulfonic acid salt of 2A-1 as a colorless solid (515 mg, 90%): +ESI MS (M+1) 496.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 9H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.5-4.5 (v br m, 4H), 3.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

A suspension of the benzenesulfonic acid salt of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (1.20 g, 1.83 mmol) in acetonitrile (24 ml) and water (0.62 ml) was repulped at 75 °C for 16 hours. The mixture was cooled and stirred an additional 8 hours at room temperature. The solids were collected were collected on a sintered glass

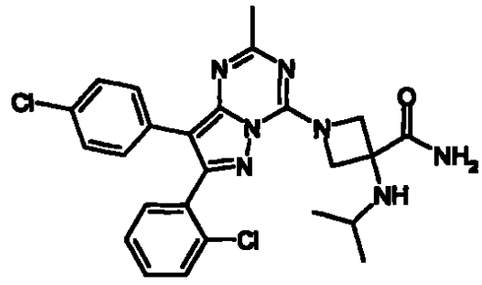
funnel to afford, after drying, *in vacuo*, the benzenesulfonic acid salt of 2A-1 as a colorless solid (1.08 mg, 90%).

The methanesulfonate salt of compound 2A-1 may be prepared using the following procedure:

To a suspension of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (2A-1; 75 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added a solution of methanesulfonic acid in acetonitrile (1 M, 0.16 ml), dropwise. After stirring overnight, the precipitate was collected on a sintered glass funnel (86 mg). The solids were resuspended in 20:1 isopropyl ether/water (4 ml) and then stirred overnight at 60 °C. After cooling, the precipitate was collected on a sintered glass funnel and then dried overnight, *in vacuo*, at 56 °C to afford the methanesulfonic acid salt of 2A-1 as a colorless solid (83 mg, 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.38 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.23-315 (br m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Example 3

Preparation of 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (3A-1):



3A-1

To a mixture of 3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide hydrochloride salt (I-3A-1c; 72 mg, 0.361 mmol) and 4-chloro-

7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 102 mg, 0.261 mmol) in methylene chloride (1.3 ml) was added diisopropylethylamine (0.16 ml, 0.91 mmol), dropwise. After stirring for 90 minutes, the reaction was extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with methylene chloride. The combined extracts were dried ($MgSO_4$), concentrated, *in vacuo*, and then purified on a Biotage™ Flash 12M column using 0-5% methanol in methylene chloride as eluant. The resultant solid was triturated from methanol and then dried, *in vacuo*, to afford 3A-1 (104 mg, 78%) as a colorless solid: +ESI MS (M+1) 510.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.47-7.34 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.22 (br m, 1H), 4.73 (br m, 2H), 4.18 (br m, 1H), 3.11 (septuplet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

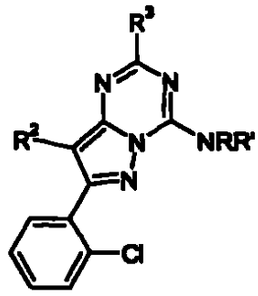
The hydrochloride salt of compound 3A-1 may be prepared using the following procedure:

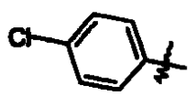
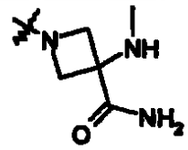
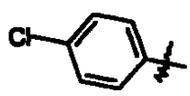
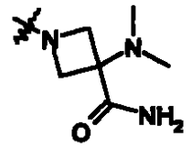
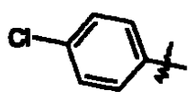
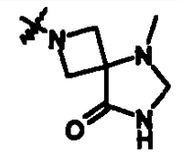
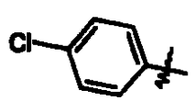
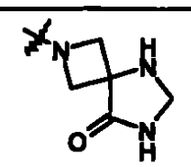
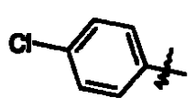
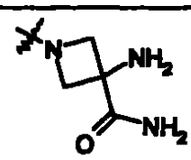
To a solution of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (3A-1; 104 mg, 0.204 mmol) in methylene chloride (7 ml) was added 1M HCl in diethyl ether (0.22 ml). After stirring for 10 minutes, a precipitate began to form. The mixture was concentrated, *in vacuo*, to afford the hydrochloride salt of 3A-1 as an off-white solid (106 mg, 96%): +ESI MS (M+1) 510.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.37 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.71 (septuplet, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

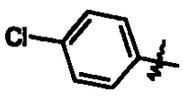
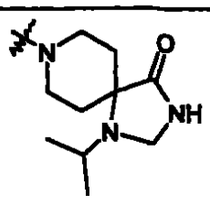
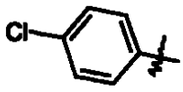
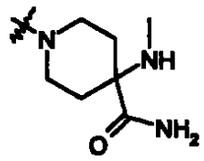
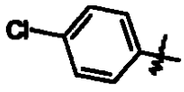
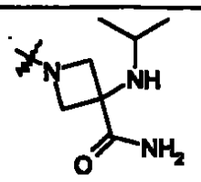
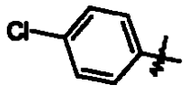
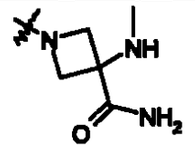
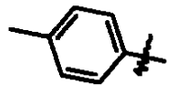
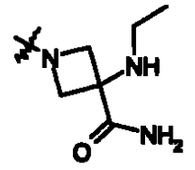
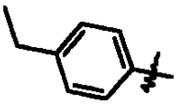
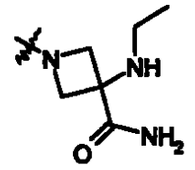
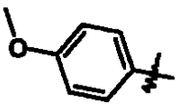
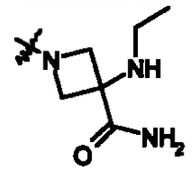
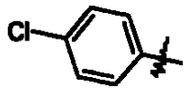
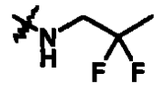
The compounds listed in Table 2 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 3A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free

base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 2

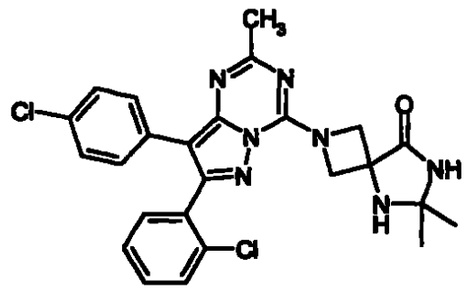


Example No.	R^2	R^3	-NRR'	MS (M+H)+
3A-2		CH_3		482.1
3A-3		CH_3		496.2
3A-4		CH_3		494.2
3A-5		CH_3		480.1
3A-6		CH_3		468.1

Example No.	R^2	R^3	-NRR'	MS (M+H)+
3A-7		CH_3		550.2
3A-8		CH_3		510.1
3A-9		H		496.2
3A-10		H		468.0
3A-11		CH_3		476.3
3A-12		CH_3		490.3
3A-13		CH_3		492.2
3A-14		CH_3		448.0

Example 4

Preparation of 2-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-6,6-dimethyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-8-one (4A-1):

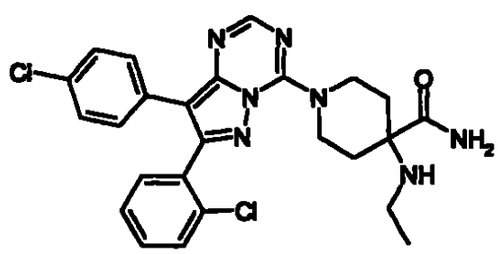


4A-1

To a mixture of 3-amino-1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-azetidine-3-carboxylic acid amide (3A-6; 27 mg, 0.057 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (0.75 ml, 6.1 mmol) in toluene (1.3 ml) was added acetic acid (5 drops). After stirring at reflux for 18 hours, the reaction was cooled and extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate. The combined extracts were dried ($MgSO_4$), concentrated, *in vacuo*, and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 0-5% methanol in methylene chloride as eluant to afford after drying, *in vacuo*, 4A-1 (16 mg, 55%) as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 508.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 4H), 4.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

Example 5

Preparation of 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (5A-1):



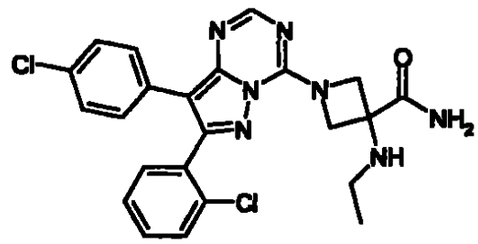
5A-1

To a mixture of 4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (I-1A-1h; 25 mg, 0.15 mmol) in dimethylformamide (1.5 ml) was added diisopropylethylamine (0.032 ml, 0.18 mmol) and then di-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl] ether (I-5A-1a; 85 mg, 0.12 mmol), portionwise. After stirring overnight, the reaction was extracted from water with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), concentrated, *in vacuo*, and then purified on a Chromatotron using 8-7/2/0.02 methylene chloride/ethyl acetate/acetic acid as eluant. The resultant solid was extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl actate, the combined extracts were then washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated, *in vacuo*, to afford 5A-1 (55 mg, 88%) as a solid: +APcI MS (M+1) 510.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-8.12 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 6H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.30-4.58 (v br m, 2H), 4.45-4.32 (v br m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 3H).

The hydrochloride salt of compound 5A-1 may be prepared using the following procedure:

To a solution of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (5A-1; 52 mg, 0.10 mmol) in methanol (1.5 ml) was added 1M HCl in diethyl ether (0.10 ml). After stirring for 30 minutes, the mixture was concentrated, *in vacuo*, and the residue triturated from diethyl ether to give the hydrochloride salt of 5A-1 as a solid (46 mg, 83%): +ESI MS (M+1) 510.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.21 (m, 1H), 7.52-7.32 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.35-4.23 (br m, 2H), 3.05 (br q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.11 (br t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H).

Preparation of 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (5A-2):

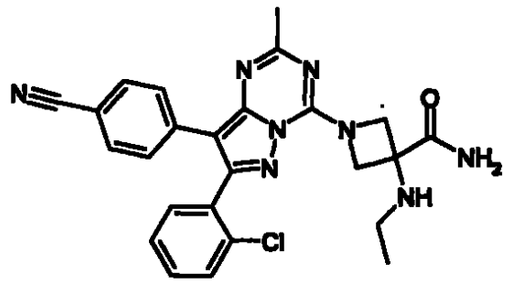


5A-2

1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic (5A-2) was prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 5A-1. The compound was isolated initially as the free base and then converted to the corresponding hydrochloride salt for testing: +APcI MS (M+1) 482.1.

Example 6

Preparation of 1-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-cyanophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (6A-1):



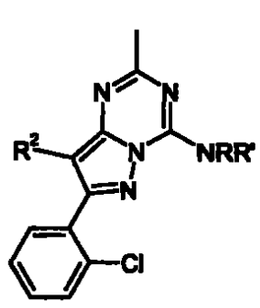
6A-1

A mixture of 1-[7-(2-chlorophenyl)-8-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-6A-1a; 50 mg, 0.098 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (22 mg, 0.15 mmol) in dioxane (0.8 ml) and 2M aqueous Na_2CO_3 (0.2 ml) was purged with nitrogen gas. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (12.5 mg, 0.01 mmol) was added

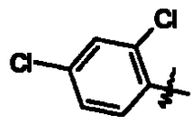
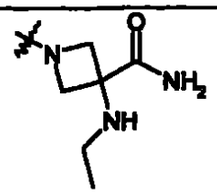
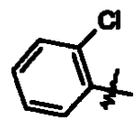
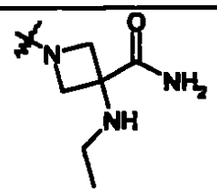
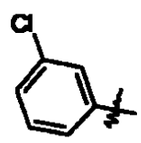
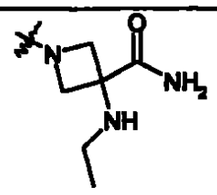
and the mixture was heated at 68 °C for 4 days. After cooling to room temperature, the mixture was extracted from water with chloroform, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and then concentrated, *in vacuo*, to afford the crude product. Purification on a Combiflash® using 0.4% methanol/1% aqueous ammonium hydroxide in chloroform as eluant afforded 6A-1 (23 mg, 48%) as a solid: +ESI MS (M+1) 487.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.30 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.18 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

The compounds listed in Table 3 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 6A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. For the preparation of Compound 6A-4, the Pd-mediated coupling was performed overnight in dimethoxyethane using (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)dichloropalladium(II), dichloromethane complex as catalyst.

Table 3

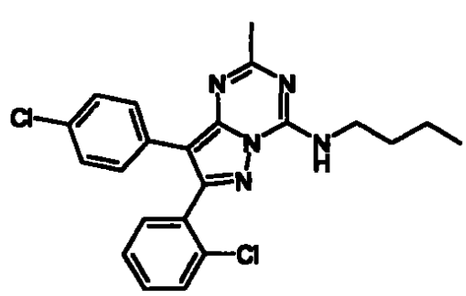


Example No.	R^2	-NRR'	MS (M+H)+

Example No.	R^2	-NRR'	MS (M+H)+
6A-2			532.0
6A-3			496.1
6A-4			496.1

Example 7

Preparation of Butyl-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-amine (7A-1):



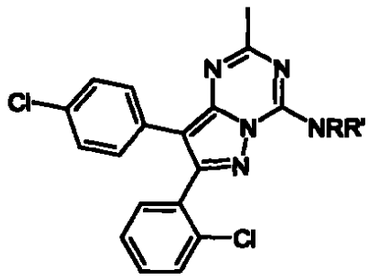
7A-1

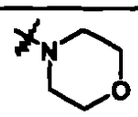
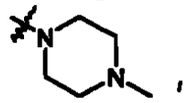
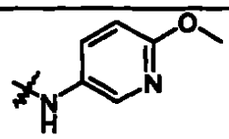
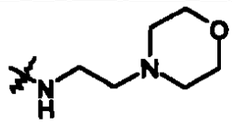
To a mixture of butylamine (0.17 ml, 0.15 mmol) and diisopropylethylamine (0.037 ml, 0.21 mmol) in DMF (0.75 ml) was added a solution of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 54 mg, 0.14 mmol) in DMF (1.3 ml). After stirring for 40 hours, the reaction was treated with water, dropwise, until a precipitate formed. After several more hours of stirring, the resultant solid was collected by vacuum filtration, and then washed with water and a small amount of isopropyl

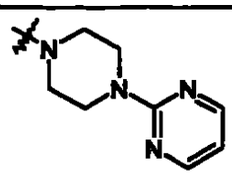
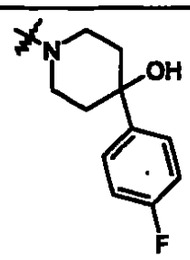
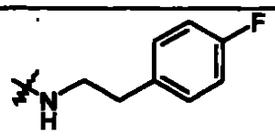
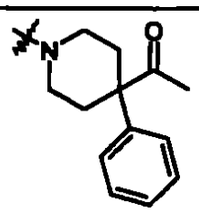
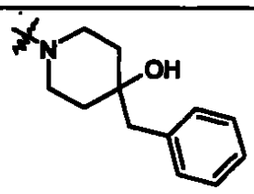
alcohol to afford 7A-1 (46 mg, 77%) as a solid: +APcI MS (M+1) 426.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.30 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (quintet, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (hextuplet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

The compounds listed in Table 4 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 7A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

Table 4

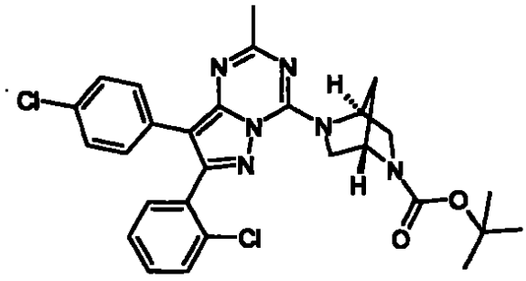


Example No.	-NRR'	MS (M+H)+
7A-2		440.1
7A-3		453.1
7A-4		477.1
7A-5		483.1

Example No.	-NRR'	MS (M+H)+
7A-6		517.4
7A-7		548.1
7A-8		492.4
7A-9		556.2
7A-10		544.5

Example 8

Preparation of (1S,4S)-5-[7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic Acid tert-Butyl Ester (8A-1):

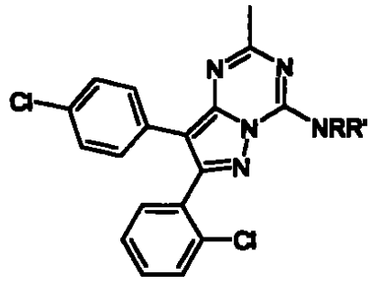


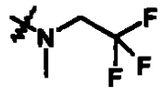
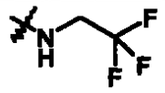
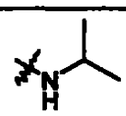
8A-1

To a mixture of 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester (78 mg, 0.40 mmol) and diisopropylethylamine (0.094 ml, 0.52 mmol) in methylene chloride (2.5 ml) was added 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 135 mg, 0.35 mmol), portionwise. After stirring overnight, the reaction was concentrated, *in vacuo*, to ½ volume and then purified on a Biotage™ Flash 12M column using 0-3% ethyl acetate in methylene chloride to afford 8A-1 (200 mg, quantitative) as a solid: +APcI MS (M+1) 551.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.34 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-1.99 (br m, 2H), 1.50-1.40 (m, 9H).

The compounds listed in Table 5 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 8A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

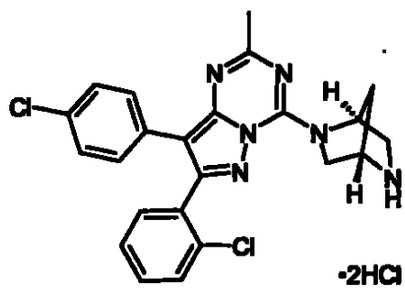
Table 5



Example No.	-NRR'	MS (M+H)+
8A-2		466.4
8A-3		452.0
8A-4		412.1

Example 9

Preparation of 7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine, Hydrochloride Salt (9A-1):



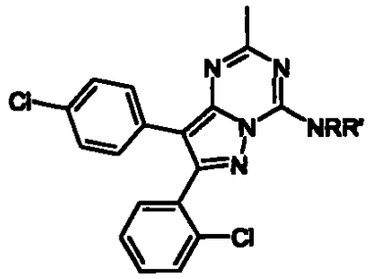
9A-1

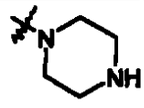
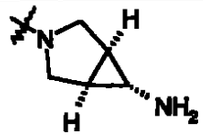
To a solution of (1S,4S)-5-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester (8A-1; 200 mg, 0.36 mmol) in methylene

chloride (3 ml) and methanol (3 ml) was added 1M HCl in diethyl ether (1.8 ml, 1.8 mmol). After stirring overnight, the reaction was concentrated, *in vacuo*, and then triturated from diethyl ether to afford 9A-1 (180 mg, 96%) as a solid: +ESI MS (M+1) 451.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.36 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H).

The compounds listed in Table 6 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 9A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

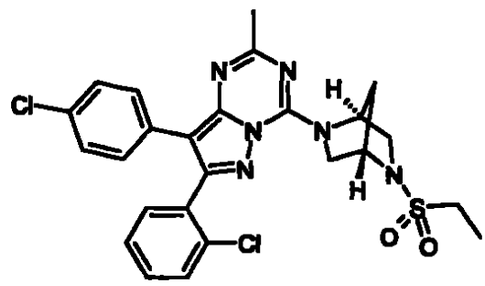
Table 6



Example No.	-NRR'	MS (M+H)+
9A-2		439.2
9A-3		451.3

Example 10

Preparation of (1S,4S)-7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-[5-(ethanesulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (10A-1):



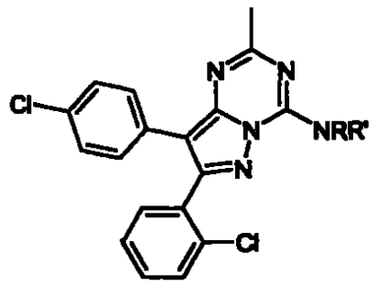
10A-1

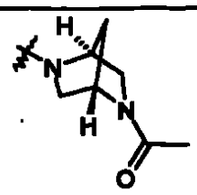
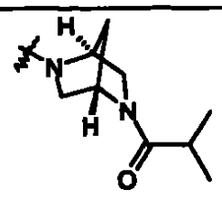
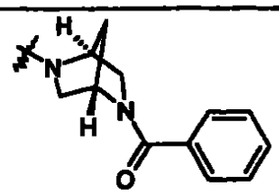
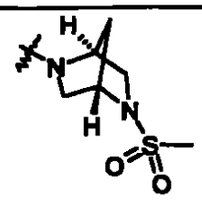
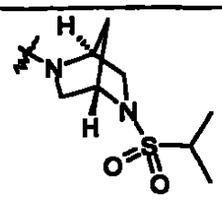
To a suspension of (1S,4S)-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine, hydrochloride salt (9A-1; 24.3 mg, 0.0463 mmol) in methylene chloride (1 ml) was added diisopropylethylamine (0.028 ml, 0.16 mmol), followed by a 0.56 M solution of ethanesulfonyl chloride in methylene chloride (0.1 ml, 0.056 mmol). After stirring overnight, the reaction directly loaded and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 0-20% methanol in methylene chloride as eluant to afford 10A-1 (18 mg, 72%) as a solid: +ESI MS (M+1) 543.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.36 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (br s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18-2.21 (br m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

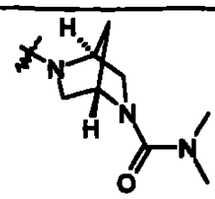
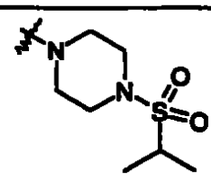
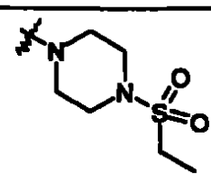
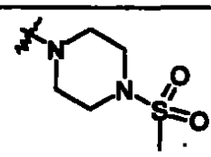
The compounds listed in Table 7 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 10A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. Compounds 10A-9 and 10A-10 were isolated

initially as the free base and then converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 7

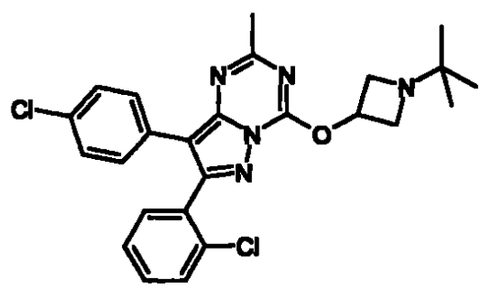


Example No.	-NRR'	MS (M+H)+
10A-2		493.4
10A-3		521.4
10A-4		555.4
10A-5		529.3
10A-6		557.3

Example No.	-NRR'	MS (M+H)+
10A-7		543.3
10A-8		545.4
10A-9		531.4
10A-10		517.4

Example 11

Preparation of 4-(1-tert-Butylazetidin-3-yloxy)-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (11A-1):



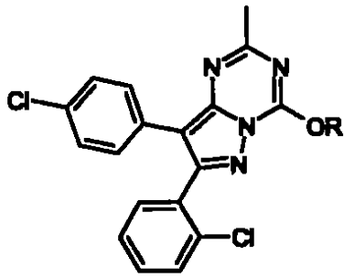
11A-1

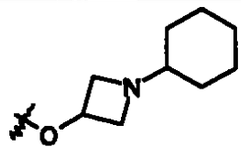
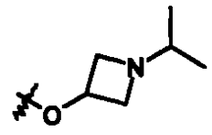
To a solution of 1-tert-butylazetidin-3-ol (19 mg, 0.15 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (11 mg, 0.10 mmol), and diisopropylethylamine (0.026 ml, 0.15 mmol) in tetrahydrofuran (1 ml) was added 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine

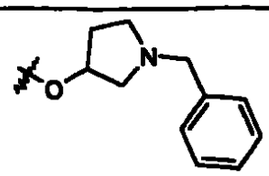
(I-2A-1b; 39 mg, 0.10 mmol), portionwise. After stirring for 2 days, the reaction was concentrated, *in vacuo*, and the residue purified on a Biotage™ Flash 12S column using 20-40% ethyl acetate in hexanes to afford 11A-1 (25 mg, 52%) as a solid: +APcI MS (M+1) 482.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.42 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.58 (quintet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

The compounds listed in Table 8 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 11A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

Table 8

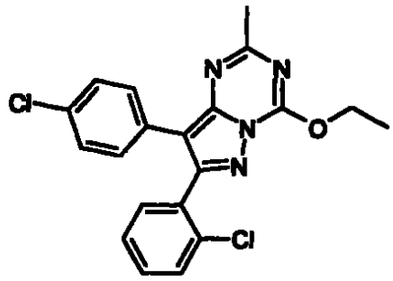


Example No.	-OR	MS (M+H)+
11A-2		508.4
11A-3		468.4

Example N .	-OR	MS (M+H)+
11A-4		530.2

Example 12

Preparation of 7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-ethoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (12A-1):

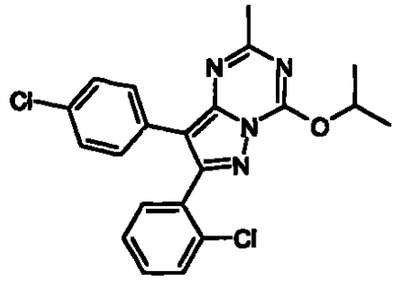


12A-1

To a solution of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 20 mg, 0.051 mmol) in ethanol (1 ml) was added NaH (60% dispersion in oil, 2 mg, 0.05 mmol), portionwise. After stirring for 6 hours, the reaction was concentrated, *in vacuo*. The residue was redisolved in methylene chloride, filtered through a 0.45 µm disk, and then concentrated to afford 12A-1 (18 mg, 88%) as a solid: +APcI MS (M+1) 399.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.37 (m, 6H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Example 13

Preparation of 7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-isopropoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (13A-1):

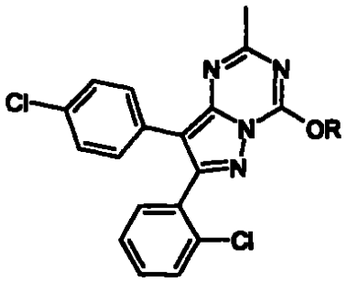


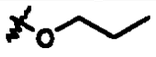
13A-1

To a suspension of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 150 mg, 0.384 mmol) in isopropanol (5 ml) was added solid $NaHCO_3$ (129 mg, 1.5 mmol), and the mixture was heated at 80 °C overnight. After cooling, the suspended solids (150 mg) were collected by filtration and the filtrate was concentrated, *in vacuo*, to give a solid (95 mg). The suspended solids were extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate, the organic layers were dried ($MgSO_4$) and then concentrated, *in vacuo*, to give a solid. The combined solids were then purified on a Biotage™ Flash 12M column using 0-10% ethyl acetate in hexanes to afford 13A-1 (91 mg, 60%) as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 413.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.34 (m, 6H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.73 (septuplet, J = 6.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

The compounds listed in Table 9 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 13A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

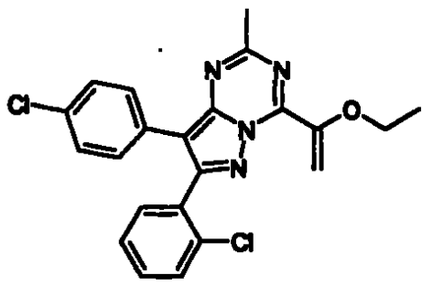
Table 9



Example No.	-OR	MS (M+H)+
13A-2		413.4
13A-3		427.4

Example 14

Preparation of 7-(2-Chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-4-(1-ethoxyvinyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (14A-1):



14A-1

To a mixture of 4-chloro-7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine (I-2A-1b; 100 mg, 0.257 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.013 mmol) in DMF (0.8 ml) was added tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (130 mg, 0.36 mmol) in DMF (1.5 ml). The reaction was degassed (3X) by pulling a vacuum and refilling with nitrogen. After heating at 100 °C for 1 hour under nitrogen, the reaction was cooled and then extracted from water with ethyl acetate. The organic layer

was washed with ½ saturated brine and then brine. After drying ($MgSO_4$), the mixture was concentrated, *in vacuo*, and purified on a Biotage™ Flash 12M column using 10% ethyl acetate in hexanes to afford product 14A-1 as a solid (53 mg, 49%): +APcI MS (M+1) 425.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.38 (m, 6H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

PHARMACOLOGICAL TESTING

The utility of the compounds of the present invention in the practice of the instant invention can be evidenced by activity in at least one of the protocols described hereinbelow. The following acronyms are used in the protocols described below.

BSA - bovine serum albumin

DMSO - dimethylsulfoxide

EDTA - ethylenediamine tetracetic acid

PBS – phosphate-buffered saline

EGTA - ethylene glycol-*bis*(β-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid

GDP - guanosine diphosphate

sc - subcutaneous

po - orally

ip - intraperitoneal

icv - intra cerebro ventricular

iv - intravenous

[^{3}H]SR141716A - radiolabeled N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide hydrochloride available from Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[^{3}H]CP-55940 - radiolabled 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol available from NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251 - *N*-(piperidin-1-yl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide available from Tocris™, Ellisville, MO.

All of the compounds listed in the Example section above were tested in the CB-1 receptor binding assay below. The compounds provided a range of binding activities from 0.1 nM to 590 nM. Those compounds having an activity <20 nM were then tested in the CB-1 GTPγ [^{35}S] Binding Assay and the CB-2 binding assay described below in the Biological Binding Assays section. Selected compounds were then tested *in vivo* using one or more of the functional assays described in the Biological Functional Assays section below.

In Vitro Biological Assays

Bioassay systems for determining the CB-1 and CB-2 binding properties and pharmacological activity of cannabinoid receptor ligands are described by Roger G. Pertwee in "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) and in WO 92/02640 (U.S. Application No. 07/564,075 filed August 8, 1990, incorporated herein by reference).

The following assays were designed to detect compounds that inhibit the binding of [^{3}H] SR141716A (selective radiolabeled CB-1 ligand) and [^{3}H] 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol ([^{3}H] CP-55940; radiolabeled CB-1/CB-2 ligand) to their respective receptors.

Rat CB-1 Receptor Binding Protocol

PelFreeze brains (available from Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) were cut up and placed in tissue preparation buffer (5 mM Tris HCl, pH = 7.4 and 2 mM EDTA), polytroned at high speed and kept on ice for 15 minutes. The homogenate was then spun at 1,000 X g for 5 minutes at 4 °C. The supernatant was recovered and centrifuged at 100,000 X G for 1 hour at 4 °C. The pellet was then re-suspended in 25 ml of TME (25 nM Tris, pH = 7.4, 5 mM $MgCl_2$, and 1 mM EDTA) per brain used. A protein

assay was performed and 200 µl of tissue totaling 20 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 µl were added to a deep well polypropylene plate. [^{3}H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 µl were added to the plate. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue concentration and then 200 µl of rat brain tissue at the appropriate concentration was added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 20 °C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. In the morning the filters were counted on a Wallac Betaplate™ counter (available from PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Human CB-1 Receptor Binding Protocol

Human embryonic kidney 293 (HEK 293) cells transfected with the CB-1 receptor cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) were harvested in homogenization buffer (10 mM EDTA, 10 mM EGTA, 10 mM Na Bicarbonate, protease inhibitors; pH = 7.4), and homogenized with a Dounce Homogenizer. The homogenate was then spun at 1,000X g for 5 minutes at 4 °C. The supernatant was recovered and centrifuged at 25,000X G for 20 minutes at 4 °C. The pellet was then re-suspended in 10 ml of homogenization buffer and re-spun at 25,000X G for 20 minutes at 4 °C. The final pellet was re-suspended in 1ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM $MgCl_2$ and 1 mM EDTA). A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 20 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 µl were added to a deep well polypropylene plate. [3H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 µl were added to the plate. The plates were covered and placed in

an incubator at 30 °C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. In the morning the filters were counted on a Wallac Betaplate™ counter (available from PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

CB-2 Receptor Binding Protocol

Chinese hamster ovary-K1 (CHO-K1) cells transfected with CB-2 cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) were harvested in tissue preparation buffer (5 mM Tris-HCl buffer (pH = 7.4) containing 2 mM EDTA), polytroned at high speed and kept on ice for 15 minutes. The homogenate was then spun at 1,000X g for 5 minutes at 4 °C. The supernatant was recovered and centrifuged at 100,000X G for 1 hour at 4 °C. The pellet was then re-suspended in 25 ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM $MgCl_2$ and 1 mM EDTA) per brain used. A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 10 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO, and 80.5% TME) and then 25 µl were added to the deep well polypropylene plate. [3H] CP-55940 was diluted a ligand buffer (0.5% BSA and 99.5% TME) and then 25 µl were added to each well at a concentration of 1 nM. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue concentration and 200 µl of the tissue at the appropriate concentration was added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 30 °C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron format onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. The filters were then counted on the Wallac Betaplate™ counter.

CB-1 GTPγ[^{35}S] Binding Assay

Membranes were prepared from CHO-K1 cells stably transfected with the human CB-1 receptor cDNA. Membranes were prepared from cells as described by Bass et al, In "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists," Molecular Pharmacology, 50, 709-715 (1996). GTPγ [^{35}S] binding assays were performed in a 96 well FlashPlate™ format in duplicate using 100 pM GTPγ[^{35}S] and 10 µg membrane per well in assay buffer composed of 50 mM Tris HCl, pH 7.4, 3 mM $MgCl_2$, pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM EGTA, 100 mM NaCl, 30 µM GDP, 0.1 % bovine serum albumin and the following protease inhibitors: 100 µg/ml bacitracin, 100 µg/ml benzamidine, 5 µg/ml aprotinin, 5 µg/ml leupeptin. The assay mix was then incubated with increasing concentrations of antagonist (10^{-10} M to 10^{-5} M) for 10 minutes and challenged with the cannabinoid agonist CP-55940 (10 µM). Assays were performed at 30 °C for one hour. The FlashPlates™ were then centrifuged at 2000Xg for 10 minutes. Stimulation of GTPγ[^{35}S] binding was then quantified using a Wallac Microbeta.EC_{50} calculations done using Prism™ by Graphpad.

Inverse agonism was measured in the absense of agonist.

CB-1 FLIPR-based Functional Assay Protocol

CHO-K1 cells co-transfected with the human CB-1 receptor cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) and the promiscuous G-protein G16 were used for this assay. Cells were plated 48 hours in advance at 12500 cells per well on collagen coated 384 well black clear assay plates. Cells were incubated for one hour with 4µM Fluo-4 AM (Molecular Probes) in DMEM (Gibco) containing 2.5 mM probenicid and pluronic acid (0.04%). The plates were then washed 3 times with HEPES-buffered saline (containing probenicid; 2.5 mM) to remove excess dye. After 20 min the plates were added to the FLIPR individually and fluorescence levels was continuously monitored over an 80 second period. Compound additions were made simultaneously to all 384 wells after 20 seconds of baseline. Assays were performed in triplicate and 6 point concentration-response curves generated. Antagonist compounds were subsequently

challenged with 3 μM WIN 55,212-2 (agonist). Data were analyzed using Graph Pad Prism.

Detection of Inverse Agonists

The following cyclic-AMP assay protocol using intact cells was used to determine inverse agonist activity.

Cells were plated into a 96-well plate at a plating density of 10,000-14,000 cells per well at a concentration of 100 μl per well. The plates were incubated for 24 hours in a 37 °C incubator. The media was removed and media lacking serum (100 μl) was added. The plates were then incubated for 18 hours at 37 °C.

Serum free medium containing 1 mM IBMX was added to each well followed by 10 μl of test compound (1:10 stock solution (25 mM compound in DMSO) into 50% DMSO/PBS) diluted 10X in PBS with 0.1% BSA. After incubating for 20 minutes at 37 °C, 2 μM of Forskolin was added and then incubated for an additional 20 minutes at 37 °C. The media was removed, 100 μl of 0.01N HCl was added and then incubated for 20 minutes at room temperature. Cell lysate (75 μl) along with 25 μl of assay buffer (supplied in FlashPlate™ cAMP assay kit available from NEN Life Science Products Boston, MA) into a Flashplate. cAMP standards and cAMP tracer were added following the kit's protocol. The flashplate was then incubated for 18 hours at 4 °C. The content of the wells were aspirated and counted in a Scintillation counter.

In Vivo Biological Assays

Cannabinoid agonists such as Δ^9-tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) and CP-55940 have been shown to affect four characteristic behaviors in mice, collectively known as the Tetrad. For a description of these behaviors see: Smith, P.B., et al. in "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." J. Pharmacol. Exp. Ther., **270**(1), 219-227 (1994) and Wiley, J., et al. in "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats," Eur. J. Pharmacol., **276**(1-2), 49-54 (1995). Reversal of these activities in the Locomotor Activity, Catalepsy, Hypothermia, and Hot

Plate assays described below provides a screen for *in vivo* activity of CB-1 antagonists.

All data is presented as % reversal from agonist alone using the following formula: (CP/agonist - vehicle/agonist)/(vehicle/vehicle - vehicle/agonist). Negative numbers indicate a potentiation of the agonist activity or non-antagonist activity. Positive numbers indicate a reversal of activity for that particular test.

Locomotor Activity

Male ICR mice (n=6; 17-19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) were pre-treated with test compound (sc, po, ip, or icv). Fifteen minutes later, the mice were challenged with CP-55940 (sc). Twenty-five minutes after the agonist injection, the mice were placed in clear acrylic cages (431.8 cm x 20.9 cm x 20.3 cm) containing clean wood shavings. The subjects were allowed to explore surroundings for a total of about 5 minutes and the activity was recorded by infrared motion detectors (available from Coulbourn Instruments™, Allentown, PA) that were placed on top of the cages. The data was computer collected and expressed as "movement units."

Catalepsy

Male ICR mice (n=6; 17-19 g upon arrival) were pre-treated with test compound (sc, po, ip or icv). Fifteen minutes later, the mice were challenged with CP-55940 (sc). Ninety minutes post injection, the mice were placed on a 6.5 cm steel ring attached to a ring stand at a height of about 12 inches. The ring was mounted in a horizontal orientation and the mouse was suspended in the gap of the ring with fore- and hind-paws gripping the perimeter. The duration that the mouse remained completely motionless (except for respiratory movements) was recorded over a 3-minute period.

The data were presented as a percent immobility rating. The rating was calculated by dividing the number of seconds the mouse remains motionless by the total time of the observation period and multiplying the result by 100. A percent reversal from the agonist was then calculated.

Hypothermia

Male ICR mice (n=5; 17-19 g upon arrival) were pretreated with test compounds (sc, po, ip or icv). Fifteen minutes later, mice were challenged with the cannabinoid agonist CP-55940 (sc). Sixty-five minutes post agonist injection, rectal body temperatures were taken. This was done by inserting a small thermostat probe approximately 2- 2.5 cm into the rectum. Temperatures were recorded to the nearest tenth of a degree

Hot Plate

Male ICR mice (n=7; 17-19 g upon arrival) are pre-treated with test compounds (sc, po, ip or iv). Fifteen minutes later, mice were challenged with a cannabinoid agonist CP-55940 (sc). Forty-five minutes later, each mouse was tested for reversal of analgesia using a standard hot plate meter (Columbus Instruments). The hot plate was 10" x 10" x 0.75" with a surrounding clear acrylic wall. Latency to kick, lick or flick hindpaw or jump from the platform was recorded to the nearest tenth of a second. The timer was experimenter activated and each test had a 40 second cut off. Data were presented as a percent reversal of the agonist induced analgesia.

Food Intake

The following screen was used to evaluate the efficacy of test compounds for inhibiting food intake in Sprague-Dawley rats after an overnight fast.

Male Sprague-Dawley rats were obtained from Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). The rats were individually housed and fed powdered chow. They were maintained on a 12-hour light/dark cycle and received food and water *ad libitum*. The animals were acclimated to the vivarium for a period of one week before testing was conducted. Testing was completed during the light portion of the cycle.

To conduct the food intake efficacy screen, rats were transferred to individual test cages without food the afternoon prior to testing, and the rats were fasted overnight. After the overnight fast, rats were dosed the following morning with vehicle or test compounds. A known antagonist was dosed (3

mg/kg) as a positive control, and a control group received vehicle alone (no compound). The test compounds were dosed at ranges between 0.1 and 100 mg/kg depending upon the compound. The standard vehicle was 0.5% (w/v) methylcellulose in water and the standard route of administration was oral. However, different vehicles and routes of administration were used to accommodate various compounds when required. Food was provided to the rats 30 minutes after dosing and the Oxymax automated food intake system (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) was started. Individual rat food intake was recorded continuously at 10-minute intervals for a period of two hours. When required, food intake was recorded manually using an electronic scale; food was weighed every 30 minutes after food was provided up to four hours after food was provided. Compound efficacy was determined by comparing the food intake pattern of compound-treated rats to vehicle and the standard positive control.

Alcohol Intake

The following protocol evaluates the effects of alcohol intake in alcohol preferring (P) female rats (bred at Indiana University) with an extensive drinking history. The following references provide detailed descriptions of P rats: Li,T.-K., et al., "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds McClearn C. E., Deitrich R. A. and Erwin V. G.), Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L, et al., "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference" Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, New York, 537-544 (1977); and Lumeng, L, et al., "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats," Pharmacol. Biochem Behav., 16, 125-130 (1982).

Female rats were given 2 hours of access to alcohol (10% v/v and water, 2-bottle choice) daily at the onset of the dark cycle. The rats were maintained on a reverse cycle to facilitate experimenter interactions. The animals were initially assigned to four groups equated for alcohol intakes:

Group 1 - vehicle (n =8); Group 2 –positive control (e.g., 5.6 mg/kg AM251; n = 8); Group 3 – low dose test compound (n = 8); and Group 4 – high dose of test compound (n = 8). Test compounds were generally mixed into a vehicle of 30% (w/v) β-cyclodextrin in distilled water at a volume of 1-2 ml/kg. Vehicle injections were given to all groups for the first two days of the experiment. This was followed by 2 days of drug injections (to the appropriate groups) and a final day of vehicle injections. On the drug injection days, drugs were given sc 30 minutes prior to a 2-hour alcohol access period. Alcohol intake for all animals was measured during the test period and a comparison was made between drug and vehicle-treated animals to determine effects of the compounds on alcohol drinking behavior.

Additional drinking studies were done utilizing female C57Bl/6 mice (Charles River). Several studies have shown that this strain of mice will readily consume alcohol with little to no manipulation required (Middaugh et al., "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175-183, 1999; Le et al., "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemisrty and Behavior, 47, 375-378, 1994).

For our purposes, upon arrival (17-19 g) mice were individually housed and given unlimited access to powdered rat chow, water and a 10 % (w/v) alcohol solution. After 2-3 weeks of unlimited access, water was restricted for 20 hours and alcohol was restricted to only 2 hours access daily. This was done in a manner that the access period was the last 2 hours of the dark part of the light cycle.

Once drinking behavior stabilized, testing commenced. Mice were considered stable when the average alcohol consumption for 3 days was ± 20% of the average for all 3 days. Day 1 of test consisted of all mice receiving vehicle injection (sc or ip). Thirty to 120 minutes post injection access was given to alcohol and water. Alcohol consumption for that day was calculated (g/kg) and groups were assigned (n=7-10) so that all groups had equivocal alcohol intake. On day 2 and 3, mice were injected with vehicle or test

compound and the same protocol as the previous day was followed. Day 4 was wash out and no injections were given. Data was analyzed using repeated measures ANOVA. Change in water or alcohol consumption was compared back to vehicle for each day of the test. Positive results would be interpreted as a compound that was able to significantly reduce alcohol consumption while having no effect on water

Oxygen Consumption

Methods:

Whole body oxygen consumption is measured using an indirect calorimeter (Oxymax from Columbus Instruments, Columbus, OH) in male Sprague Dawley rats (if another rat strain or female rats are used, it will be specified). Rats (300-380g body weight) are placed in the calorimeter chambers and the chambers are placed in activity monitors. These studies are done during the light cycle. Prior to the measurement of oxygen consumption, the rats are fed standard chow ad libitum. During the measurement of oxygen consumption, food is not available. Basal pre-dose oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for 2.5 to 3 hours. At the end of the basal pre-dosing period, the chambers are opened and the animals are administered a single dose of compound (the usual dose range is 0.001 to 10 mg/kg) by oral gavage (or other route of administration as specified, i.e., sc, ip, iv). Drugs are prepared in methylcellulose, water or other specified vehicle (examples include PEG400, 30% beta-cyclodextran and propylene glycol). Oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for an additional 1-6 hours post-dosing.

The Oxymax calorimeter software calculates the oxygen consumption (ml/kg/h) based on the flow rate of air through the chambers and difference in oxygen content at inlet and output ports. The activity monitors have 15 infrared light beams spaced one inch apart on each axis, ambulatory activity

is recorded when two consecutive beams are broken and the results are recorded as counts.

Resting oxygen consumption, during pre- and post-dosing, is calculated by averaging the 10-min O_2 consumption values, excluding periods of high ambulatory activity (ambulatory activity count > 100) and excluding the first 5 values of the pre-dose period and the first value from the post-dose period. Change in oxygen consumption is reported as percent and is calculated by dividing the post-dosing resting oxygen consumption by the pre-dose oxygen consumption *100. Experiments will typically be done with n = 4-6 rats and results reported are mean +/- SEM.

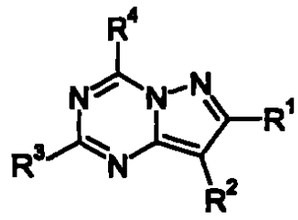
Interpretation:

An increase in oxygen consumption of >10% is considered a positive result. Historically, vehicle-treated rats have no change in oxygen consumption from pre-dose basal.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I)



(I)

wherein

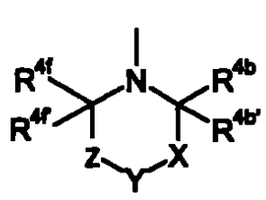
R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

R^2 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

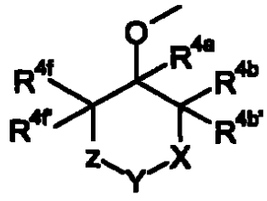
R^3 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

R^4 is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl)$_2$N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkylamino-, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl)$_2$amino-, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl,

heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone

ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

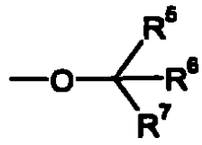
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring,

where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

(ii) a group having Formula (IC)



IC

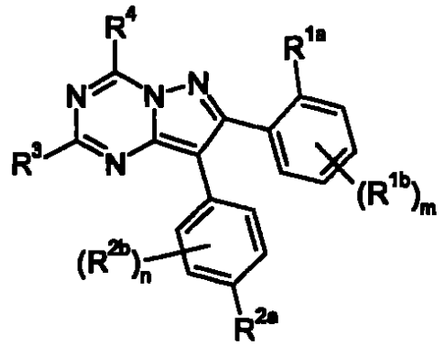
where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is an optionally substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents; or

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents and provided that R^4 is not *n*-butylamine or diethylamine when R^1 is phenyl, *o*-tolyl, or *p*-methoxyphenyl, and R^2 is phenyl or *m*-tolyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

2. A compound of Formula (II)



(II)

wherein

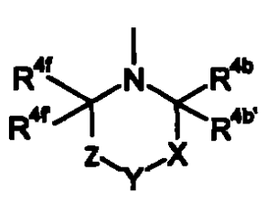
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, and R^{2b} are each independently halo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, or cyano;

n and m are each independently 0, 1 or 2;

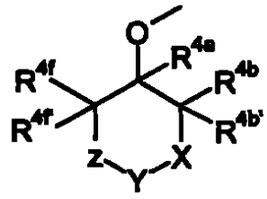
R^3 is hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy; and

R^4 is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or $(C_1$-$C_3)$alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1$-$C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$alkyl)$_2$N-C(O)-, $(C_1$-$C_6)$alkylamino-, $((C_1$-$C_4)$alkyl)$_2$amino-, $(C_3$-$C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1$-$C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkylamino-, aryl,

heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6

membered lactam ring, where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d'}-$, where $R^{4d'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

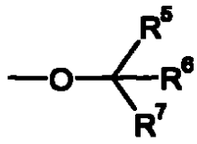
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring,

where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is $(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, di$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

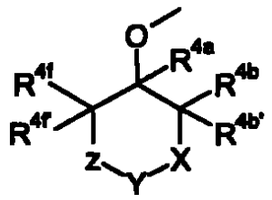
(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_1$-$C_8)$alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_8)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_8)$alkylamino,

di((C$_1$-C$_6$)alkyl)amino (C$_1$-C$_3$)alkylsulfonyl, (C$_1$-C$_3$)alkylsulfamyl, di((C$_1$-C$_3$)alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

3. The compound of Claim 1 wherein R^4 is a group of Formula (IB)



IB

where R^{4a} is as defined in Claim 1;

R^{4b} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C$_1$-C$_6$)alkyl, (C$_1$-C$_6$)alkoxy, acyloxy, acyl, (C$_1$-C$_3$)alkyl-O-C(O)-, (C$_1$-C$_4$)alkyl-NH-C(O)-, (C$_1$-C$_4$)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C$_1$-C$_6$)alkylamino-, ((C$_1$-C$_4$)alkyl)$_2$amino-, (C$_3$-C$_6$)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C$_1$-C$_4$)alkylamino-, heteroaryl(C$_1$-C$_4$)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

$R^{4b'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C$_1$-C$_6$)alkyl, acyl, (C$_1$-C$_3$)alkyl-O-C(O)-, (C$_1$-C$_4$)alkyl-NH-C(O)-, (C$_1$-C$_4$)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents, and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

Y is $-NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2$-, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or

fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

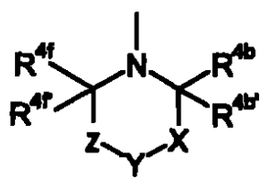
R^{4f} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents; and

$R^{4f'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

4. The compound of Claim 1 or 2 wherein R^4 is a group having Formula (IA)



IA

where,

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3-6 membered heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-

$C(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents, and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2$-, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered

partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

5. The compound of Claim of 3 or 4 wherein

R^{4b} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

$R^{4b'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and

$R^{4f'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

6. The compound of Claim 5 wherein

X is $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from $C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

7. The compound of Claim 5 wherein Y is -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

8. The compound of Claim 7 wherein

X is a bond or -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen; and

Z is a bond or -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen;

R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen;

R^{4d} is amino, (C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_6)cycloalkylamino, acylamino, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-; and

$R^{4d'}$ is (C_1-C_6)alkyl, $H_2NC(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, or aryl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

9. A compound of selected from the group consisting of

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7,8-bis-(2-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-cyanophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-methylphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-ethylphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-fluorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

3-amino-1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-azetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-dimethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

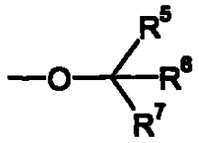
1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; and

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

10. The compound of Claim 1 or 2 wherein R^4 is a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is an optionally substituted (C_1-C_4)alkyl or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, or

R^5 and R^6, or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

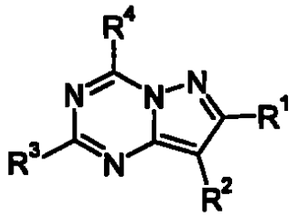
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

11. The compound of Claim 1 or 2 wherein R^4 is an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents and provided that R^4 is not *n*-butylamine or diethylamine when R^1 is phenyl, *o*-tolyl, or *p*-methoxyphenyl, and R^2 is phenyl or *m*-tolyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

12. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of any one of the preceding Claims, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt; (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; and (3) optionally at least one additional pharmaceutical agent.

13. A method for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (III);



(III)

wherein

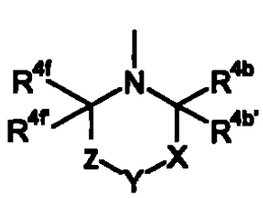
R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

R^2 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

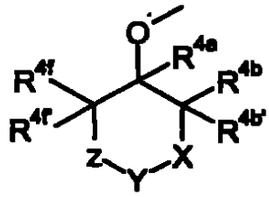
R^3 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

R^4 is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkylamino-, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$amino-, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated 3-6 membered heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-,

acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

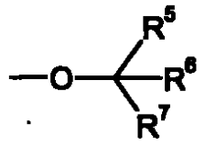
Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; or

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is an optionally substituted (C_1-C_4)alkyl or an optionally substituted 4-

6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

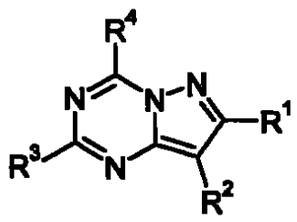
(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, aryl(C_1-C_4)alkyl, a partially or fully saturated (C_3-C_8)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_3)alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, amino, (C_1-C_6)alkylamino, di((C_1-C_6)alkyl)amino (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylsulfamyl, di((C_1-C_3)alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

14. The method of Claim 13 wherein said compound is a compound of any one of Claims 1 through 11, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt.

15. The use of a compound of Formula (III) in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist



(III)

wherein

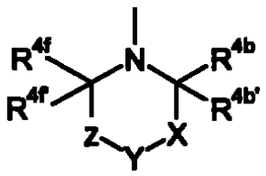
R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

R^2 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

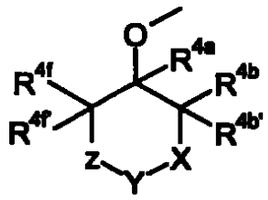
R^3 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

R^4 is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkylamino-, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$amino-, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said carbocyclic ring, said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $(C_1-$

C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

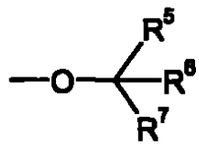
Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

(II) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is an optionally substituted (C_1-C_4)alkyl, or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, aryl(C_1-C_4)alkyl, a partially or fully saturated (C_3-C_8)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_3)alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di$((C_1-C_8)$alkyl)amino (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylsulfamyl, di$((C_1-C_3)$alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/000269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P25/30 //(C07D487/04,251:00, 231:00)

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)
IPC 7 C07D A61K

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, 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	FR 2 814 678 A (AVENTIS PHARMA SA) 5 April 2002 (2002-04-05) the whole document	1-15
A	WO 02/076949 A (HOOGENDOORN JAN ;TIPKER JACOBUS (NL); KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE) 3 October 2002 (2002-10-03) the whole document	1-15
A	US 6 191 131 B1 (ARVANITIS ARGYRIOS GEORGIOS ET AL) 20 February 2001 (2001-02-20) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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

"X" 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

"Y" 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 May 2004	11/05/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fritz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

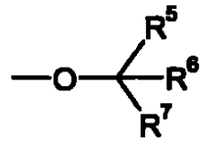
Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6

where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is $(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, di$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_1$-$C_8)$alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_6)$alkylamino,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents, and

fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

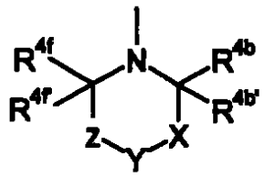
R^{4f} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents; and

R^{4f} is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4f} or R^{4f} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

4. The compound of Claim 1 or 2 wherein R^4 is a group having Formula (IA)



IA

C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents, and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is a bond, $-CH_2CH_2$-, or -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered

R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and

R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

6. The compound of Claim 5 wherein

X is $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents;

Z is $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from $C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

R^{4d} is amino, (C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_6)cycloalkylamino, acylamino, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-; and

$R^{4d'}$ is (C_1-C_6)alkyl, $H_2NC(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, or aryl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

9. A compound of selected from the group consisting of

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7,8-bis-(2-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-cyanophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-methylphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-ethylphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-fluorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[7-(2-chlorophenyl)-8-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

R^5 and R^6, or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

11. The compound of Claim 1 or 2 wherein R^4 is an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents and provided that R^4 is not *n*-butylamine or diethylamine when R^1 is phenyl, *o*-tolyl, or *p*-methoxyphenyl, and R^2 is phenyl or *m*-tolyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

12. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of any one of the preceding Claims, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt; (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; and (3) optionally at least one additional pharmaceutical agent.

13. A method for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (III);

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated 3-6 membered heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-,

6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an $(C_1$-$C_6)$alkyl or $(C_1$-$C_6)$alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_6)$alkylamino, di$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino $(C_1$-$C_3)$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_3)$alkylsulfamyl, di$((C_1$-$C_3)$alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

14. The method of Claim 13 wherein said compound is a compound of any one of Claims 1 through 11, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt.

15. The use of a compound of Formula (III) in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said carbocyclic ring, said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $(C_1-$

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is an optionally substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents;

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, aryl, heteroaryl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents; or

(iv) an $(C_1$-$C_6)$alkyl or $(C_1$-$C_6)$alkenyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_6)$alkylamino, di$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino $(C_1$-$C_3)$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_3)$alkylsulfamyl, di$((C_1$-$C_3)$alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2004/000269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2814678 A	05-04-2002	FR 2814678 A1	05-04-2002
		AU 9393601 A	15-04-2002
		BG 107739 A	30-01-2004
		BR 0114410 A	17-02-2004
		CA 2424934 A1	11-04-2002
		CN 1473040 T	04-02-2004
		EP 1328269 A2	23-07-2003
		WO 0228346 A2	11-04-2002
		HU 0302044 A2	28-11-2003
		NO 20031521 A	24-04-2003
		SK 4032003 A3	11-09-2003
		US 2002091114 A1	11-07-2002
WO 02076949 A	03-10-2002	BR 0205602 A	08-07-2003
		CA 2422708 A1	03-10-2002
		CZ 20030698 A3	18-06-2003
		WO 02076949 A1	03-10-2002
		EP 1373216 A1	02-01-2004
		HU 0303148 A2	28-01-2004
		NO 20032892 A	18-11-2003
		SK 3082003 A3	07-10-2003
US 6191131 B1	20-02-2001	US 6124289 A	26-09-2000
		AU 748818 B2	13-06-2002
		AU 2478799 A	16-08-1999
		BR 9908206 A	05-12-2000
		CA 2314613 A1	05-08-1999
		CN 1137123 C	04-02-2004
		EP 1344779 A1	17-09-2003
		EP 1049699 A1	08-11-2000
		JP 2002501922 T	22-01-2002
		NZ 505079 A	29-08-2003
		NZ 524842 A	31-10-2003
		PL 342183 A1	21-05-2001
		TW 520372 B	11-02-2003
		WO 9938868 A1	05-08-1999
		US 6358950 B1	19-03-2002
		BR 9710544 A	17-08-1999
		CA 2259583 A1	29-01-1998
		CN 1327793 A	26-12-2001
		CN 1388126 A	01-01-2003
		CN 1225637 A ,B	11-08-1999
		CZ 9900184 A3	17-11-1999
		HR 970413 A1	31-10-1998
		JP 2002513382 T	08-05-2002
		NO 990264 A	10-03-1999
		NZ 333777 A	28-07-2000
		PL 331523 A1	19-07-1999
		SI 9720045 A	31-10-1999
		US 6313124 B1	06-11-2001
		US 6136809 A	24-10-2000
		US 6060478 A	09-05-2000

COMPUESTOS DE PIRAZOLOTRIAZINA Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina sustituidos como ligandos de receptor de cannabinoides, en particular antagonistas de receptor CB1, y a usos de los mismos para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides.

ANTECEDENTES

La obesidad es un importante problema de salud pública debido a su creciente prevalencia y los riesgos para la salud asociados. La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC), que está correlacionado con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula mediante el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2, y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30 kg/m^2. Véase, por ejemplo, National Heart, Lung and Blood Institute, "Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report", Washington, DC: Departamento de Salud y Servicios Humanos, EE.UU., publicación NIH nº 98-4083 (1998).

El aumento de la obesidad es preocupante debido a los excesivos riesgos para la salud asociados con la obesidad, incluyendo enfermedades cardiacas coronarias, apoplejías, hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, apnea del sueño, osteoartritis, enfermedad de la vesícula biliar, depresión y ciertas formas de cáncer (por

ejemplo de endometrio, mama, próstata y colon). Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad la hacen la segunda causa principal de muerte evitable en los Estados Unidos y confieren un efecto económico y psicosocial significativo sobre la sociedad. Véase McGinnis, M. Foege, W.H., "Actual Causes of Death in the United States", JAMA, 270, 2207-2212 (1993).

La obesidad está ahora reconocida como una enfermedad crónica que requiere tratamiento para reducir los riesgos para la salud asociados. Aunque la pérdida de peso es un resultado importante del tratamiento, uno de los objetivos principales de la gestión de la obesidad es mejorar los valores cardiovasculares y metabólicos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. Se ha mostrado que un 5-10% de pérdida de peso corporal puede mejorar sustancialmente los valores metabólicos, tales como la glucosa sanguínea, la presión sanguínea y las concentraciones de lípidos. Por tanto, se cree que una reducción intencionada de 5-10% del peso corporal puede reducir la morbilidad y mortalidad.

Actualmente los fármacos de prescripción disponible para gestionar la obesidad generalmente reducen peso induciendo saciedad o reduciendo la absorción de grasas de la dieta. La saciedad se consigue aumentando los niveles sinápticos de norepinefrina, serotonina o ambos. Por ejemplo, la estimulación de los subtipos de receptor de serotonina 1B, 1D y 2C y de los receptores adrenérgicos 1 y 2 reduce la ingesta de alimento al regular la saciedad. Véase Bray G.A. "The new Era of Drug Treatment Pharmacologic. Treatment of Obesity: Symposium Overview", Obes. Res. 3 (supl. 4), 415s-417s (1995). Los agentes adrenérgicos (por ejemplo dietilpropión, benzafetamina, fendimetrazina, mazindol y fentermina) actúan modulando los receptores centrales de norepinefrina y dopamina mediante la promoción de la liberación de catecolamina. Los fármacos de pérdida de peso adrenérgicos más antiguos (por ejemplo anfetamina,

metanfetamina y fenmetrazina), con una fuerte implicación en las rutas de dopamina, no se recomiendan ya debido a su riesgo de abuso. La fenfluramina y dexfenfluramina, ambos agentes serotonérgicos utilizados para regular el apetito, no están ya disponibles para uso.

Más recientemente, se han sugerido antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides CB1 como supresores potenciales del apetito. Véase, por ejemplo, Arnone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", Psychopharmacol., 132, 104-106 (1997); Colombo, G. *et al.*, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716", Life Sci., 63, PL113-PL117 (1998); Simiand, J. *et al.*, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose", Behav. Pharmacol., 9, 179-181 (1998); y Chaperon, F., *et al.*, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats", Psychopharmacology, 135, 324-332 (1998). Para una revisión de los moduladores de receptores de cannabinoides CB1 y CB2, véase Pertwee, R.G. "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development", Exp. Opin. Invest. Drugs 9(7), 1553-1571 (2000).

Aunque las investigaciones continúan, existe todavía la necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para reducir o prevenir la ganancia de peso.

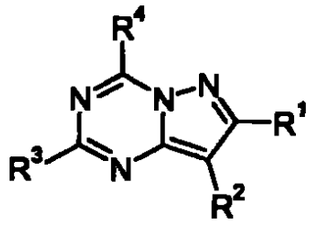
Además de la obesidad, existe también una necesidad insatisfecha de tratamiento para el abuso de alcohol. El alcoholismo afecta aproximadamente a 10,9 millones de hombres y 4,4 millones de mujeres en los Estados Unidos. Se han atribuido aproximadamente 100.000 muertes al año por abuso o dependencia del alcohol. Los riesgos para la salud asociados al alcoholismo incluyen control motor y toma de

decisiones alterados, cáncer, enfermedad hepática, defectos de nacimiento, enfermedad cardiaca, interacciones fármaco/fármaco, pancreatitis y problemas interpersonales. Los estudios han sugerido que el tono cannabinoide endógeno desempeña un papel crítico en el control de la ingesta de etanol. El antagonista de receptor CB1 endógeno SR-141716A se ha mostrado que bloquea la ingesta voluntaria de etanol en ratas y ratones. Véase Arnone, M. *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", Psychopharmacol., 132, 104-106 (1997). Para una revisión, véase Hungund, B.L. y B.S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence", Alcohol & Alcoholism 35(2), 126-133, 2000.

Los tratamientos actuales para el abuso o dependencia de alcohol sufren generalmente de falta de cumplimiento o hepatotoxicidad potencial; por lo tanto existe una gran necesidad insatisfecha de un tratamiento más eficaz del abuso/dependencia del alcohol.

SUMARIO

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que actúan como ligandos de receptores de cannabinoides (en particular antagonistas del receptor CB1)



(I)

en la que

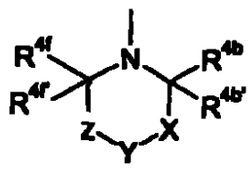
R^1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido (preferiblemente R^1 es un fenilo sustituido, más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo (preferiblemente cloro o fluoro), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo (preferiblemente alquilo sustituido con fluoro) y ciano, lo más preferiblemente R^1 es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo);

R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido (preferiblemente R^2 es un fenilo sustituido, más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo (preferiblemente cloro o fluoro), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo (preferiblemente alquilo sustituido con fluoro) y ciano, lo más preferiblemente R^2 es 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo);

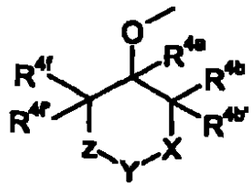
R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



IA



IB

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4c}, $R^{4c'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando

opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$,R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -N$R^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, -CH_2CH_2- o -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$

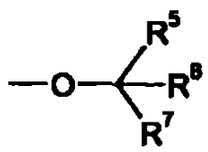
independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es un alquilo (C_1-C_4)- opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

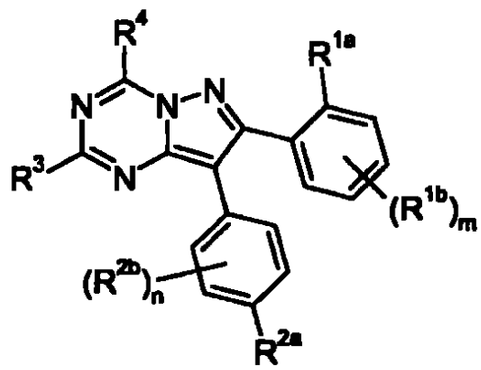
o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes; o

(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado,

estando dicho resto opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que R^4 no es n-butilamina o dietilamina cuando R^1 sea fenilo, *o*-tolilo o *p*-metoxifenilo, y R^2 sea fenilo o *m*-tolilo;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II)



(II)

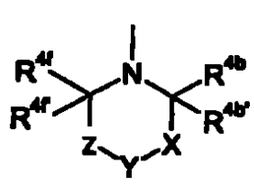
en la que

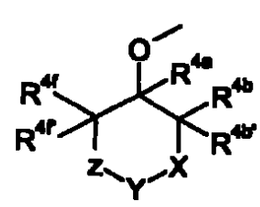
cada R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} es independientemente halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o ciano;

cada n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4); y R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)





IA IB

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo,

heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo carbocíclico, el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

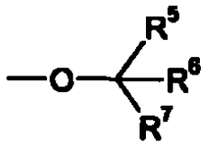
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6),

alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquilo (C_1-C_4)-, alquilo (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquilo (C_1-C_4)-, dialquilo (C_1-C_4)aminoalquilo (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes;

(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un

cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)aminoalquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado, estando opcionalmente sustituido dicho resto químico con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Un compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) en la que R^4 es un grupo de fórmula (IA). Preferiblemente, cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil

$(C_3$-$C_6)$amino-, acilamino-, arilalquil $(C_1$-$C_4)$amino-, heteroarilalquil $(C_1$-$C_4)$amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo $(C_1$-$C_6)$, acilo, alquil $(C_1$-$C_3)$-O-C(O)-, alquil $(C_1$-$C_4)$-NH-C(O)-, (alquil $(C_1$-$C_4))_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})$-, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo $(C_1$-$C_6)$, alcoxi $(C_1$-$C_6)$, aciloxi, acilo, alquil $(C_1$-$C_3)$-O-C(O)-, alquil $(C_1$-$C_4)$-NH-C(O)-, (alquil $(C_1$-$C_4))_2$N-C(O)-, alquil $(C_1$-$C_6)$amino-, (alquil $(C_1$-$C_4))_2$amino-, cicloalquil $(C_3$-$C_6)$amino-, acilamino-, arilalquil $(C_1$-$C_4)$amino-, heteroarilalquil $(C_1$-$C_4)$amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, y $R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo $(C_1$-$C_6)$, acilo, alquil $(C_1$-$C_3)$-O-C(O)-, alquil $(C_1$-$C_4)$-NH-C(O)-, (alquil $(C_1$-$C_4))_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6

miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo carbocíclico, el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocílico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o $R^{4e'}$

tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Preferiblemente, R^{4b} es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; $R^{4b'}$ es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; R^{4f} es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y $R^{4f'}$ es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y aún más preferiblemente R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno.

Cuando Y es -$NR^{4d''}$-, entonces $R^{4d''}$ es preferiblemente un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (más preferiblemente, $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto

químico seleccionado del grupo constituido por alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (preferiblemente el alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de flúor, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) y alquilo (C_1-C_3) sustituido con fluoro);

X es -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomados conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

Z es -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno.

Los compuestos preferidos incluyen: 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-[(1*S*,4*S*)-5-metanosulfonil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]-hept-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-[4-

(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-(4-etanosulfonil)piperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-piperazin-1-ilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-(4-metanosulfonil)piperazin-1-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina; éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*S*)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico; 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina; 1-{(1*S*,4*S*)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo-[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona, 1-{(1*S*,4*S*)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}-2-metilpropan-1-ona, 1-{(1*S*,4*S*)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]-hept-2-il}fenilmetanona, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-[(1*S*,4*S*)-5-etano-sulfonil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-[(1*S*,4*S*)-5-(propano-2-sulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina; y dimetilamida del ácido (1*S*,4*S*)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-sulfónico; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato del dicho compuesto o dicha sal.

Cuando Y es -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, entonces R^{4d} es preferiblemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6

miembros, y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (preferiblemente R^{4d} es amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, cicloalquil (C_3-C_6)amino, acilamino, arilalquil (C_1-C_4)amino- o heteroarilalquil (C_1-C_4)amino, más preferiblemente R^{4d} es amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, cicloalquil (C_3-C_6)amino), y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (preferiblemente, $R^{4d'}$ es alquilo (C_1-C_6), $H_2NC(O)$-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)- o arilo, más preferiblemente, $R^{4d'}$ es $H_2NC(O)$-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-),

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo carbocíclico, el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama con uno o más sustituyentes y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

X es un enlace o -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ hidrógeno; y Z es un enlace o -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ hidrógeno.

Los compuestos preferidos incluyen amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-

carboxílico, amida del ácido 1-[7,8-bis-(2-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-cianofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilamino-azetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-metilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-etilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-metoxifenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(3-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-isopropil-aminopiperidin-4-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 3-amino-1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]azetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-dimetilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico y amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

Los compuestos más preferidos incluyen: amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 3-amino-1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]azetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico, amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico y amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

Es aún más preferida la amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico; una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal. En particular, la sal clorhidrato, metanosulfonato o bencenosulfonato, o un

solvato o hidrato de la sal.

En otra realización preferida de un compuesto, cuando Y es -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno; R^{4d} es hidrógeno, hidroxi, amino o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino- y dialquil (C_1-C_4)amino-, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (preferiblemente, R^{4d} es hidrógeno, hidroxi, amino o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alcoxi (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_6)amino- y dialquil (C_1-C_4)amino-); y $R^{4d'}$ es hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (preferiblemente, $R^{4d'}$ es hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6) y arilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes). En esta realización, X es preferiblemente -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente cada R^{4c} y $R^{4c'}$ es hidrógeno o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace); y Z es preferiblemente -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente cada R^{4e} y $R^{4e'}$ es hidrógeno o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace).

Los compuestos preferidos incluyen: 1-{1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-fenilpiperidin-4-il}etanona, 3-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-azabiciclo-

[3.1.0]hex-6-ilamina, 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol y 4-bencil-1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]piperidin-4-ol; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

En aún otra realización preferida de un compuesto de fórmula (I) o (II) en el que Y es $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno; y R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo carbocíclico, el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama con uno o más sustituyentes, conteniendo opcionalmente el anillo lactona o el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre (preferiblemente R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo lactama de 5 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el anillo lactama con uno o más sustituyentes y conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del nitrógeno u oxígeno). En esta realización, X es preferiblemente un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (más preferiblemente, X es un enlace o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ hidrógeno); y Z es preferiblemente un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (más preferiblemente, Z es un enlace o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ hidrógeno).

Los compuestos preferidos incluyen 2-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-5-metil-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-8-ona, 2-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-8-ona, 8-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo-[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona y 2-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-6,6-dimetil-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-8-ona; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

Es más preferida la 8-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona; una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

Otro compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o (II) en la que R^4 es un grupo de fórmula (IB) en la que R^{4a} es como se define anteriormente, R^{4b} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

$R^{4b'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado

de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6));

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-,

cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, y $R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo carbocíclico, el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -$NR^{4d''}$-, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes (preferiblemente, Y es -$NR^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)-sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes);

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocílico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes, o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6));

R^{4f} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes; y

R^{4f} es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Los compuestos preferidos incluyen: 4-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-(1-ciclohexilazetidin-3-iloxi)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 4-(1-*terc*-butilazetidin-3-iloxi)-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina y 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-(1-isopropilazetidin-3-iloxi)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

Aún otro compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o (II) en la que R^4 es un grupo de fórmula (IC) en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquilo (C_1-C_4)-, alquilo (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquilo (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquilo (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 a 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que

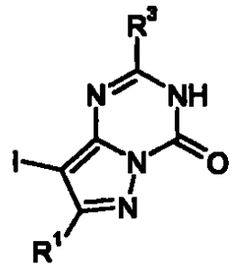
contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la lactona, la lactama y el heterociclo con uno o más sustituyentes; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco. Preferiblemente, cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es alquilo (C_1-C_4).

Los compuestos preferidos incluyen: 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-isopropoxi-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-etoxi-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina, 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-propoxipirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina y 4-butoxi-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

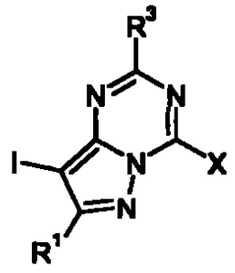
Los compuestos preferidos en que R^4 es (iii) un grupo amino incluyen: butil-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amina, [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-[2-(4-fluorofenil)etil]amina; [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-(2-morfolin-4-iletil)amina; [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-(6-metoxipiridin-3-il)amina, [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-(2,2,2-trifluoroetil)amina, [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]metil-(2,2,2-trifluoroetil)amina, [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]isopropilamina y [7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-(2,2-difluoropropil)amina; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

Un compuesto preferido en que R^4 es (iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) es la 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-(1-etoxivinil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

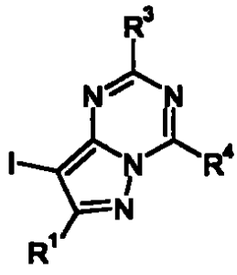
Otro aspecto de la invención incluye los siguientes compuestos de fórmula (Id), (Ie), (If), (2a) y (2b) que son intermedios útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I)



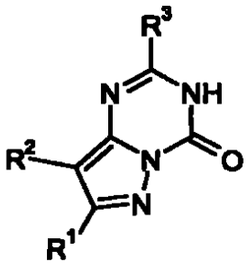
(Id)



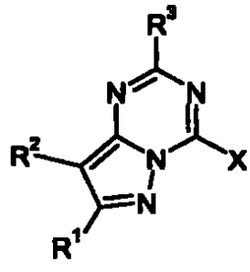
(Ie)



(If)



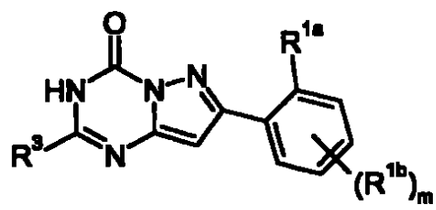
(2a)



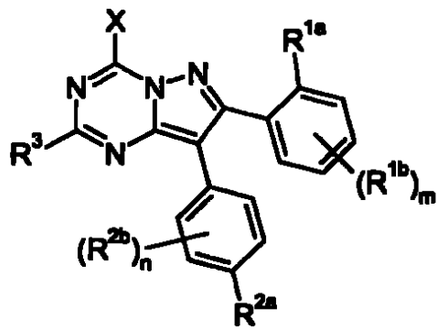
(2b)

en las que X es un grupo saliente (preferiblemente Cl) y R^1, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

Aún otro aspecto de la presente invención incluye los siguientes compuestos de fórmula (II-a) y (II-b) que son intermedios útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (II)



(II-a)



(II-b)

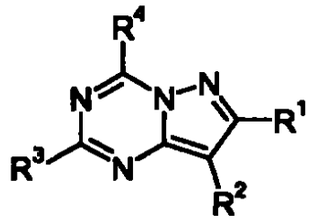
en las que X es un grupo saliente (preferiblemente Cl) y R^{1a}, R^{1b}, m, R^{2a}, R^{2b}, n y R^3 son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (II).

Algunos de los compuestos descritos en la presente invención contienen al menos un centro quiral; en consecuencia, los expertos en la técnica apreciarán que todos los estereoisómeros (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros) de los compuestos ilustrados y descritos en la presente memoria están dentro del alcance de la presente invención. Además, las formas tautoméricas de los compuestos están también dentro del alcance de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán que restos químicos tales como un alfa-aminoéter o alfa-cloroamina pueden ser demasiado inestables para aislar; por lo tanto dichos restos no forman parte de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se ha mostrado que son ligandos de receptor de cannabinoides útiles (en particular antagonistas del receptor CB1). En consecuencia, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en la presente memoria). Los agentes preferidos incluyen agonistas parciales

de receptor de nicotina, antagonistas de opiáceos (por ejemplo naltrexona y nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo apomorfina), agentes para el trastorno de déficit de atención (ADD, incluyendo trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD)) (por ejemplo Ritalin™, Strattera™, Concerta™ y Adderall™) y agentes anti-obesidad (descritos a continuación en la presente memoria).

En aún otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno modulado por un antagonista de receptor de cannabinoides (en particular un receptor CB1) en animales, que incluye la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III) (o una composición farmacéutica del mismo)



(III)

en la que

R^1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4); y R^4 es como se define anteriormente para el compuesto de fórmula (II);

una sal farmacéuticamente del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Las enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides incluyen trastornos de la alimentación (por ejemplo trastorno

de alimentación compulsiva, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo reducción de la ingesta de calorías o alimento, y/o supresión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones del comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con la recompensa (por ejemplo rechazo condicionado de lugar, tal como supresión de la preferencia condicionada de lugar inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo abuso, adicción y/o dependencia del alcohol, incluyendo tratamiento para abstinencia, reducción de la apetencia y prevención de la recaída de la ingesta de alcohol), abuso de tabaco (por ejemplo adicción, cesación y/o dependencia, al tabaco incluyendo tratamiento para la reducción de la apetencia y la prevención de la recaída de fumar tabaco), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, alteración cognitiva leve, declive cognitivo relacionado con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual en hombres (por ejemplo dificultad de erección), trastornos convulsivos, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADD/ADHD), enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II. En una realización preferida, se utiliza el procedimiento en el tratamiento de pérdida de peso, obesidad, bulimia, ADD/ADHD, demencia, alcoholismo y/o abuso de tabaco.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen agonistas parciales de receptor de nicotina, antagonistas de opiáceos (por ejemplo naltrexona (incluyendo depósito de naltrexona), Antabuse y nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo apomorfina), agentes anti-ADD/ADHD (por ejemplo

clorhidrato de metilfenidato (por ejemplo Ritalin™ y Concerta™), atomoxetina (por ejemplo Strattera™) y anfetaminas (por ejemplo Adderall™)) y agentes anti-obesidad, tales como inhibidores de apo-B/MTP, inhibidores de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11β-HSD de tipo 1), péptido YY_{3-36} o análogos de los mismos, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoamina, agentes simpaticomiméticos, agonistas de receptor adrenérgico β_3, agonistas de receptor de dopamina, análogos de receptor de hormona estimulante del melanocito, agonistas de receptor 5-HT2c, antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, antagonistas de receptor de galanina, inhibidores de lipasa, agonistas de receptor de bombesina, antagonistas de receptor de neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o análogos de la misma, antagonistas de receptor de glucocorticoides, antagonistas de receptor de orexina, agonistas de receptor de péptido 1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares, antagonistas de proteína humana relacionada con el agutí, antagonistas de receptor de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de receptor de histamina 3 y agonistas de receptor de neuromedina U, y similares.

La terapia de combinación puede administrarse en forma de (a) una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito anteriormente y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito anteriormente en la presente memoria y un

excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden.

En aún otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit farmacéutico para uso por un consumidor para tratar enfermedades, afecciones o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides en un animal. El kit comprende: a) una forma de dosificación adecuada que comprende un compuesto de la presente invención; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la forma de dosificación para tratar enfermedades, afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides (en particular el receptor CB1).

En aún otra realización de la presente invención se proporciona un kit farmacéutico que comprende: a) una primera forma de dosificación que comprende (i) un compuesto de la presente invención y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; b) una segunda forma de dosificación que comprende (i) un agente farmacéutico adicional descrito en la presente memoria, y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y c) un envase.

Definiciones

Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" designa un radical hidrocarburo de fórmula general C_nH_{2n+1}. El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" designa un grupo alifático lineal o ramificado monovalente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-

metilpentilo y similares). De forma similar, la porción alquilo (concretamente el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo alcanoílo), alquilamino, dialquilamino y alquiltio tienen la misma definición que anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógeno tales como percloro o perfluoroalquilo) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". "Alquilo sustituido con halo" designa un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo y similares). Cuando están sustituidos, los radicales alcano o restos alquilo están preferiblemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes fluoro, ó 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_3)amino o ceto(oxo), y más preferiblemente 1 a 3 grupos fluoro o 1 sustituyente seleccionado de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, alcoxi (C_1-C_3), alquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_2)amino.

La expresión "anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado" (también designado como "cicloalquilo parcial o totalmente saturado") designa anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un anillo simple, un anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, los anillos carbocíclicos (o cicloalquilos) parcial o totalmente saturados incluyen grupos

tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo (biciclo[2,2,1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2,2,2]octilo y similares. Cuando se designa como "opcionalmente sustituido", el grupo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". Un anillo carbocíclico sustituido incluye también grupos en los que el anillo carbocíclico está condensado con un anillo fenilo (por ejemplo indanilo). El grupo carbocíclico puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono del sistema de anillo carbocíclico. Cuando está sustituido, el grupo carbocíclico está preferiblemente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), alquenilo (C_2-C_3), alquilidenilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_3)amino o ceto(oxo), y más preferiblemente 1 ó 2 de los sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_2), heterociclo de 3 a 6 miembros, fluoro, alcoxi (C_1-C_3), alquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_2)amino. De forma similar, cualquier porción cicloalquilo de un grupo (por ejemplo cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) tiene la misma definición que anteriormente.

La expresión "anillo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado" (también designado como "heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado") designa anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un anillo simple, un anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que

se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) independientemente seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o totalmente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, *N*-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, 2*H*-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y similares. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido". Un anillo heterocíclico sustituido incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado con un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, etc.). Cuando está sustituido, el grupo heterociclo está preferiblemente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenilo (C_2-C_4), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_3)amino, aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-) o ceto(oxo), y más preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6); heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros o fluoro. El grupo heterocíclico puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de anillo del sistema de anillo heterocíclico. De forma similar, cualquier

porción heterocíclica de un grupo (por ejemplo alquilo sustituido con heterociclo, heterociclocarbonilo, etc.) tiene la misma definición que anteriormente.

La expresión "arilo" o "anillo carbocíclico aromático" designa restos aromáticos que tienen un sistema de anillo simple (por ejemplo fenilo) o condensado (por ejemplo naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo arilo típico es un anillo o anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". Los grupos arilo sustituidos incluyen una cadena de restos aromáticos (por ejemplo bifenilo, terfenilo, fenilnaftalilo, etc.). Cuando están sustituidos, los restos aromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_3)amino o aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), cloro, fluoro, ciano, hidroxi o alcoxi (C_1-C_4). El grupo arilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono del sistema de anillo aromático. De forma similar, la porción arilo (concretamente el resto aromático) de un aroílo, aroiloxi (concretamente (aril)-C(O)-O-), alquilo sustituido con arilo y demás tiene la misma definición que anteriormente.

La expresión "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" designa restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) en un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros

(por ejemplo pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, etc.). El resto heteroaromático puede estar constituido por un sistema de anillo simple o condensado. Un anillo heteroarílico simple típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un sistema de anillo heteroarílico condensado típico es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". Cuando están sustituidos, los restos heteroaromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_3)amino o aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_2)amino. El grupo heteroarilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos en el sistema de anillo aromático (por ejemplo imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirid-5-ilo o pirid-6-ilo). De forma similar, la porción heteroarilo (concretamente el resto heteroatomático) de un heteroaroílo, heteroaroiloxi (concretamente (heteroaril)-C(O)-O-) o alquilo

sustituido con heteroarilo y demás tiene la misma definición que anteriormente.

El término "acilo" designa alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo y grupos carbonilo sustituidos con heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanoílo (C_1-C_6) (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproílo, *terc*-butilacetilo, etc.), cicloalquil (C_3-C_6)carbonilo (por ejemplo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroílo (por ejemplo benzoílo) y heteroaroílo (por ejemplo tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1*H*-pirroil-2-carbonilo, 1*H*-pirroil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser una cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido", o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se describe anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "sustituido" comprende específicamente y permite una o más sustituciones que son habituales en la técnica. Sin embargo, se entiende generalmente por los expertos en la técnica que los sustituyentes deben seleccionarse para no afectar adversamente a las características farmacológicas del compuesto o interferir adversamente con el uso del medicamento. Los sustituyentes adecuados para cualquiera

de los grupos definidos anteriormente incluyen alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_2-C_6), alquilidenilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, halo (por ejemplo cloro, bromo, yodo y fluoro), ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), alquil (C_1-C_6)tio, ariltio, amino, mono- o dialquil (C_1-C_6)amino, sales de amonio cuaternario, aminoalcoxi (C_1-C_6), aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_6)amino, aminoalquil (C_1-C_6)tio, cianoamino, nitro, carbamilo (C_1-C_6), ceto(oxo), acilo, alquil (C_1-C_6)-CO_2-, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tioalquil (C_1-C_6)-C(O)-, tioalquil (C_1-C_6)-CO_2-, y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "arilalquilo (C_1-C_6) sustituido", el grupo arilo o alquilo puede estar sustituido, o tanto el grupo arilo como el alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituciones perhalo). Un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido con arilo o heteroarilo puede ser un anillo condensado (por ejemplo indanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, etc.).

El término "solvato" designa un complejo molecular de un compuesto representado por la fórmula (I), (II) o (III) (incluyendo profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo agua, etanol y similares. El término "hidrato" designa el complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o "Pg" designa un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de

amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *terc*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxi" designa un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" designa un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi habituales incluyen $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retarda el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

El término "animal" designa seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo perros, gatos y caballos), animales fuente de alimento, animales de zoológico, animales marinos, pájaros y otras especies animales similares. "Animales comestibles" designa animales fuente de alimento tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás

ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero que se está tratando con ella.

Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" comprenden tanto tratamiento preventivo, concretamente profiláctico, como paliativo.

Las expresiones "modulado por un receptor de cannabinoides" o "modulación de un receptor de cannabinoides" designan la activación o desactivación de un receptor de cannabinoides. Por ejemplo, un ligando puede actuar como agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista o antagonista parcial.

El término "antagonista" incluye tanto antagonistas totales como antagonistas parciales, así como agonistas inversos.

La expresión "receptor CB-1" designa el receptor de cannabinoides de tipo 1 acoplado a proteína G.

La expresión "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente de otro modo) designa compuestos de fórmula (I), fórmula (II) y fórmula (III), profármacos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y/o profármacos, e hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas

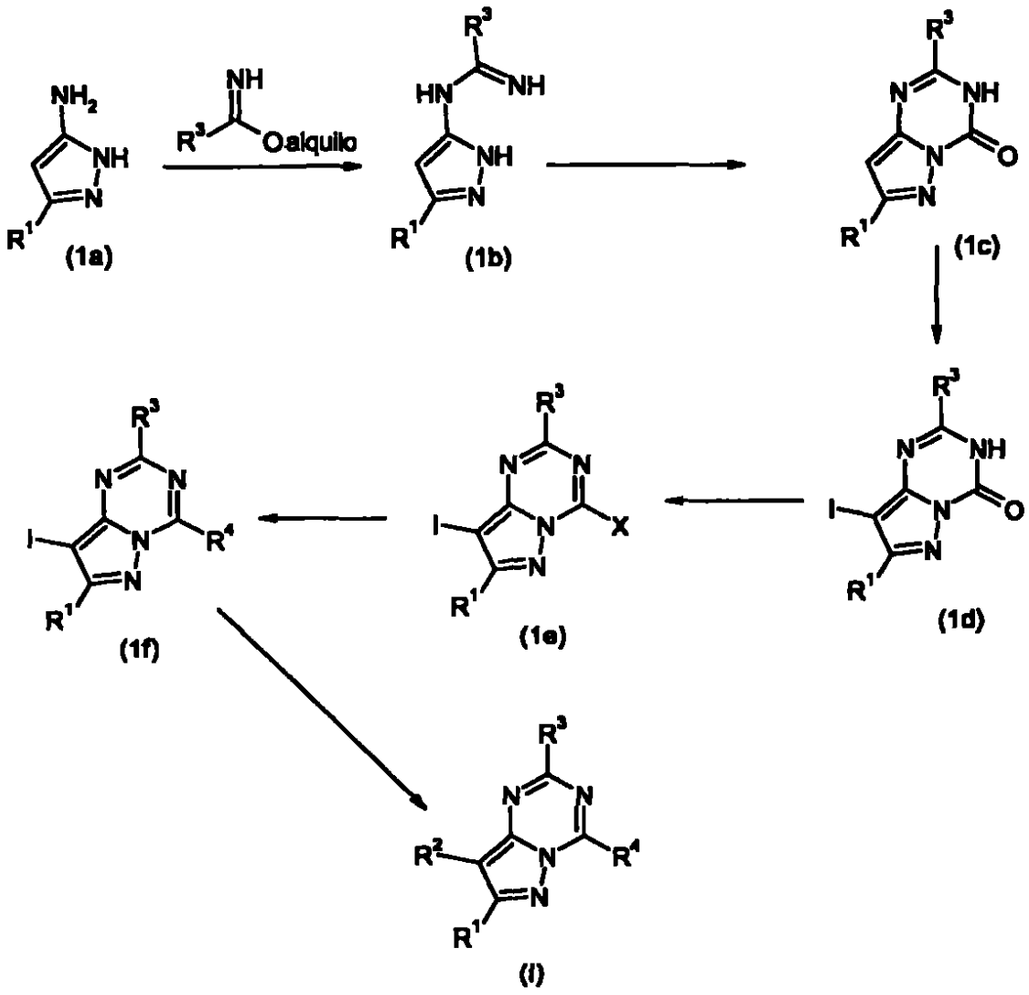
químicas, particularmente a la vista de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo se preparan mediante los procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª ed., Srpinger Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea Beilstein)).

Con propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción descritos a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la presente invención. Aunque se describen y discuten a continuación materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la vista de esta descripción utilizando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los

grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *terc*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos por He, L., *et al.*, "4-(1,3-Dimethoxyprop-2-ylamino)-2,7-dimethyl-8-(2,4-dichlorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine: A Potent, Orally Bioavailable CRF_1 Receptor Antagonist", J. Med. Chem., 43, 449-456 (2000) y la patente de EE.UU. nº 3.910.907, incorporados a la presente memoria como referencia. Otras rutas útiles para compuestos de fórmula (I) se describen en H. Beyer *et al.*, Chem. Ber., 93, 2209-2216 (1960), J. Kobe *et al.*, J. Heterocycl. Chem., 11, 991-996 (1974) y K. Senga *et al.*, J. Med. Chem. 25, 243-249 (1982). El esquema I expone los procedimientos que podrían utilizarse para proporcionar los compuestos de la presente invención mediante intermedios de pirazolo-triazinona (1c) y (1d).



Esquema I

El 3-aminopirazol (1a) puede adquirirse o prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos por Pakamigawa, A., Yakugaku Zasski, 84, 1113 (1964).

La amidina (1b) puede formarse en un disolvente inerte a la reacción (por ejemplo acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo) a partir de la condensación de 3-aminopirazol (1a) con un imidato de alquilo ($R^3C(=NH)Oalquilo$) en presencia o ausencia de un ácido. Los imidatos de alquilo preferidos incluyen acetimidato de etilo, acetimidato de metilo y formimidato de etilo. Los ácidos incluyen ácidos alcanoicos

(por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético), ácidos sulfónicos (por ejemplo ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico) y ácido clorhídrico. El aislamiento de la amidina (1b) en forma de su sal de ácido acético es particularmente preferido.

La pirazolotriazinona (1c) puede formarse tratando la amidina (1b) con carbonatos de dialquilo (por ejemplo carbonato de dietilo, carbonato de dimetilo) o ditiocarbonatos de dialquilo en presencia de una base (por ejemplo metóxido de sodio, etóxido de sodio) en un disolvente adecuado (por ejemplo metanol, etanol) a temperaturas de reacción de aproximadamente 30°C a 150°C. Como alternativa, puede formarse la pirazolotriazinona (1c) tratando la amidina (1b) con reactivos tales como fosgeno, trifosgeno o carbonildiimidazol en presencia o ausencia de base (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, imidazol) en un disolvente inerte a la reacción (por ejemplo cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dietiléter, diisopropiléter, metil*terc*-butiléter y acetonitrilo) a temperaturas de reacción de aproximadamente -40°C a 100°C.

Como alternativa, la pirazolotriazinona (1c, R^3= H) puede formarse tratando el 3-aminopirazol (1a) con 1,3-dimetil-5-azauracilo en presencia de una base fuerte (por ejemplo etóxido de sodio) según los procedimientos descritos por C.K. Chu *et al.* en Nucleic Acid Chem., 4, 19-23 (1991).

Puede disponerse un átomo de bromo o yodo en la posición 3 de la pirazolotriazinona (1c) utilizando procedimientos análogos a los descritos en Senga, K., *et al.*, J. Med. Chem., 25, 243-249 (1982). Por ejemplo, la posición 3 puede yodarse tratando la pirazolotriazinona (1c) con un reactivo tal como *N*-yodosuccinimida (NIS), yodo o bis-simcolidinperclorato de yodonio (preferiblemente NIS) en un disolvente aprótico (por ejemplo tetracloruro de carbono, cloruro de metileno o cloroformo). Las

temperaturas de reacción adecuadas están en el intervalo de aproximadamente -78°C a 30°C, y se realiza preferiblemente aproximadamente a 0°C.

La conversión de la pirazolotriazinona sustituida con yodo (1d) en la 7-halopirazolotriazina ((1e), X= Cl, Br) puede realizarse mediante tratamiento con un agente halogenante (por ejemplo $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3, PCl_5, $POBr_3$, PBr_3, PBr_5 o PPh_3/NBS) en presencia o ausencia de base (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, *N,N*-dietilanilina) en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción (por ejemplo tolueno, xilenos, dioxano) a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -40°C a 200°C (para transformaciones análogas véanse: documentos WO 02/072202 y O. Sugimoto *et al.*, Tetrahedron Lett., **40**, 7477-7478 (1999)). En un ejemplo preferido, se trata la pirazolotriazinona (1d) con oxicloruro de fósforo en presencia de una base trialquilamina (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina) en tolueno a reflujo, proporcionando la correspondiente 7-cloropirazolotriazina (1e). Como alternativa, la pirazolotriazinona (1d) puede activarse ((1e), X= grupo saliente) mediante tratamiento con reactivos como anhídrido metanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico o cloruro de *p*-toluenosulfonilo en un disolvente inerte a la reacción (por ejemplo cloruro de metileno) en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, colidina).

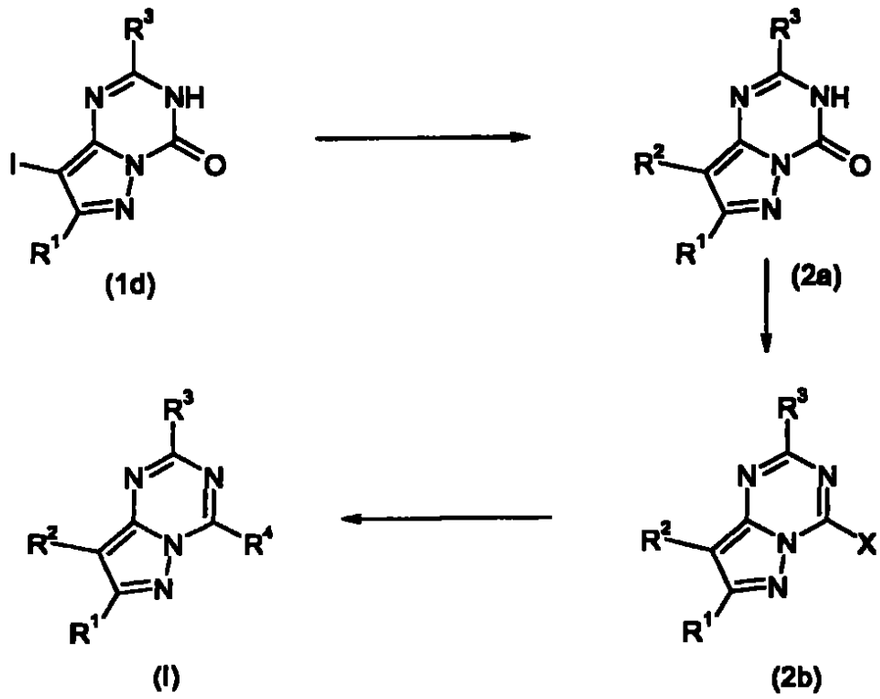
El sustituyente R^4, cuando R^4 es un grupo amino de fórmula (IA) o un grupo amino sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente, puede introducirse mediante una reacción de acoplamiento entre el intermedio (1e) y el correspondiente compuesto amino (R^4-H) para producir el intermedio (1f). Por ejemplo, el intermedio (1e) se agita generalmente con la amina deseada (R^4-H). La amina puede actuar como disolvente (por ejemplo butilamina, morfolina, pirrolidina) o puede

añadirse un disolvente (por ejemplo cloruro de metileno, *N,N*-dimetilformamida, agua, dimetoxietano) para ayudar a la solubilización de los reactivos y/o proporcionar un medio que tiene la temperatura de reflujo apropiada para completar la sustitución. La reacción puede calentarse para acelerar el proceso. Las temperaturas de reacción adecuadas están en el intervalo de aproximadamente -40°C a 100°C, y se realizan preferiblemente aproximadamente a 30°C. Además, puede emplearse una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina) para inactivar el ácido producido en el proceso. Los compuestos amino adecuados pueden adquirirse comercialmente o bien prepararse fácilmente utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos amino preferidos (R^4-H) incluyen 4-alquilaminopiperidin-4-carboxamidas (esquema III) y 3-alquilaminoazetidin-3-carboxamidas que se describen a continuación.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos para el esquema 17 de la patente de EE.UU. nº 6.372.743, incorporada a la presente memoria como referencia. Por ejemplo, el segundo grupo arilo o heteroarilo (R^2) se introduce mediante reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metal tales como la reacción de Suzuki (véase: A. Suzuki en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich y P.J. Stang, Eds.; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Alemania, capítulo 2 (1998) y N. Miyaura y A. Suzuki Chem. Rev., 95, 2457-2483 (1995)) y la reacción de Stille (T.N. Mitchell en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich y P.J. Stang, Eds.; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Alemania, capítulo 4 (1998)). En un procedimiento preferido, el compuesto de fórmula (I) puede producirse mediante reacción de Suzuki del intermedio (1f) con un compuesto de fórmula R^2-$B(OH)_2$ en presencia de un complejo o sal de paladio (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2dppf$, $Pd(OAc)_2$), una base (por ejemplo carbonato de cesio, carbonato

de sodio, fluoruro de cesio, fosfato de potasio) y un disolvente adecuado (por ejemplo tolueno, agua, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano) en presencia o ausencia de ligando añadido (por ejemplo dppf, dppb). Las temperaturas de reacción preferidas están en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. Para una descripción detallada de un compuesto representativo preparado según los procedimientos descritos generalmente en el esquema I anterior, véanse los ejemplos 1A-1 y 6A-1 en la sección de ejemplos a continuación.

Como alternativa, el segundo grupo aromático (R^2) puede introducirse antes del acoplamiento del compuesto amino deseado (R^4-H). El esquema II siguiente expone los procedimientos que pueden utilizarse en esta ruta alternativa.



Esquema II

Como se describe anteriormente en el esquema I, el segundo grupo arilo o heteroarilo (R^2) puede introducirse mediante acoplamiento mediado por metal (por

ejemplo reacción de Suzuki). Por ejemplo, el intermedio (1d) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^2-$B(OH)_2$ en presencia de un complejo o sal de paladio, una base y un disolvente adecuado para producir el intermedio (2a). La triazinona (2a) puede activarse entonces como se describe anteriormente, tal como mediante la conversión en la correspondiente 7-cloropirazolotriazina ((2b), X= Cl) utilizando los mismos procedimientos generales descritos anteriormente en el esquema I para clorar el intermedio (1d) para producir el intermedio (1e). Por ejemplo, la triazinona (2a) puede tratarse con oxicloruro de fósforo en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o *N,N*-dimetilanilina), proporcionando el correspondiente derivado de cloro (2b). El sustituyente R^4 (por ejemplo, R^4= un grupo amino de fórmula (IA) o un grupo amino sustituido con uno o más sustituyentes descritos anteriormente) puede introducirse mediante una reacción de acoplamiento entre el intermedio (2b) y el correspondiente compuesto amino (R^4-H) para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo amino. Para una descripción más detallada de los compuestos representativos preparados utilizando los procedimientos descritos generalmente en el esquema II, véanse los ejemplos 2A-1, 3A-1, 7A-1 y 8A-1 en la sección de ejemplos a continuación.

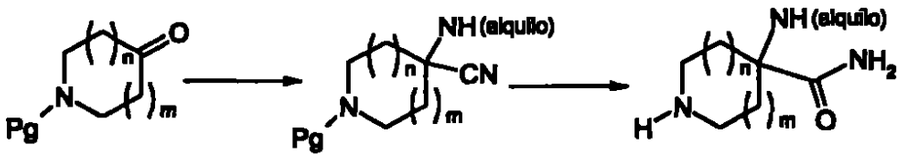
Los compuestos de fórmula (I) anterior en la que R^4 es una amina primaria o secundaria pueden alquilarse, sulfonarse y/o acilarse para proporcionar derivados adicionales (por ejemplo alquilaminas, dialquilaminas, sulfonamidas, amidas, carbamatos, ureas, etc.) utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. En algunos casos, los compuestos de fórmula (I) anterior en los que R^4 es una amina primaria o secundaria protegida necesitan desprotegerse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para desproteger la amina primaria o secundaria antes de la funcionalización adicional. Para una descripción más detallada de los compuestos representativos preparados utilizando los procedimientos

descritos generalmente en el esquema II, véanse los ejemplos 9A-1 y 10A-1 en la sección de ejemplos a continuación.

Los compuestos de fórmula (I) anterior en los que R^4 es un aminoácido pueden prepararse como se describe por A.M. Shalaby *et al.* en J. Chem. Res., 134-135 (1998). Estos materiales pueden elaborarse adicionalmente hasta amidas y ésteres utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica.

Están disponibles numerosos compuestos amina de fórmula (IA) a partir de fuentes comerciales, o se preparan mediante procedimientos conocidos fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Se ilustran preparaciones representativas de compuestos amina de fórmula (IA) en los ejemplos siguientes. Se describe la preparación de grupos 4-aminopiperidin-4-carboxamida de fórmula (IA) y grupos 4-amino-4-cianopiperidina de fórmula (IA) y sus precursores protegidos con bencilo por P.A.J. Janssen en la patente de EE.UU. nº 3.161.644, C. van de Westeringh *et al.* en J. Med. Chem., 7, 619-623 (1964) y K.A. Metwally *et al.* en J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998) en que los grupos 4-amino anteriores están no sustituidos, monosustituidos, disustituidos o son parte de un anillo heterocíclico. Se describen derivados bicíclicos relacionados por K. Frohlich *et al.* en Tetrahedron, 54, 13115-13128 (1998) y las referencias contenidas en el mismo. Se describen piperidinas sustituidas con espiro de fórmula (IA) por P.A.J. Janssen en la patente de EE.UU. n 3.155.670, K.A. Metwally *et al.* en J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998), T. Toda *et al.* en Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 3445-3450 (1971) y W. Brandau y S. Samnick en el documento WO 9522544. Se describe la preparación de 3-aminoazetidin-3-carboxamida por A.P. Kozikowski y A.H. Fauq en Synlett., 783-784 (1991). Se describe la preparación de los grupos 4-alquilaminopiperidin-4-carboxamida de fórmula (IA) preferidos en el esquema III siguiente. Las correspondientes 3-alquilaminoazetidin-3-carboxamidas y 3-

alquilaminopirrolidin-3-carboxamidas pueden prepararse de forma análoga. Los derivados sustituidos con espiro están disponibles mediante procedimientos análogos a los contenidos en las referencias anteriores. Puede encontrarse una descripción detallada de algunas aminas sustituidas con espiro representativas en la sección "Preparación de intermedios clave" de los ejemplos a continuación (véanse por ejemplo I-3A-4b e I-3A-5b). La espirociclación puede realizarse también como etapa final en la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Para una descripción más detallada de un compuesto representativo preparado utilizando este procedimiento, véase el ejemplo 4A-1 en la sección de ejemplos a continuación.



(3a) (3b) (3c)

n, m = 0 ó 1

Esquema III

El grupo amino de la 4-piperidinona se protege primero para proporcionar el intermedio (3a). Un grupo de protección útil es el bencilo. La 4-piperidinona y derivados de la misma pueden adquirirse comercialmente a partir de una variedad de fuentes (por ejemplo Interchem Corporation, Paramus, NJ y Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Después, la piperidinona (3a) se hace reaccionar con la alquilamina deseada y cianuro de potasio en una mezcla de disolventes HCl acuoso/etanol aproximadamente a 0-30ºC. El grupo ciano se convierte en la correspondiente amida con ácido y agua o con peróxido de hidrógeno alcalino en presencia de DMSO (véase Y. Sawaki e Y. Ogata en Bull. Chem. Soc. Jpn, 54, 793-799 (1981)). El grupo protector se elimina después utilizando procedimientos convencionales para el grupo protector

particular empleado. Por ejemplo, un grupo protector bencilo puede eliminarse mediante hidrogenación en presencia de Pd/C. Puede encontrarse una descripción detallada de algunas aminas representativas que tienen la fórmula (3c) anterior en la sección "Preparación de intermedios clave" de los ejemplos a continuación (véanse, por ejemplo I-1A-1h, I-2A-1g, I-3A-1c, I-3A-2c, I-3A-3c e I-3A-6a).

Para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo alcoxi no sustituido o sustituido, el intermedio (1e) o (2b) puede tratarse con el alcohol deseado en presencia de una base (por ejemplo *terc*-butóxido de potasio, NaH, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, diisopropiletilamina). El alcohol puede actuar como disolvente, o puede añadirse un disolvente aprótico para ayudar a la solubilización de los reactivos y/o proporcionar un medio que tiene la temperatura de reflujo apropiada para completar la sustitución (por ejemplo THF, cloruro de metileno, DMF). Los alcoholes adecuados pueden adquirirse comercialmente o prepararse fácilmente utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. Para una descripción detallada de compuestos representativos preparados cuando R^4 es un grupo alcoxi no sustituido o sustituido, véanse los ejemplos 11A-1, 12A-1 y 13A-1 en la sección de ejemplos a continuación.

Para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, el intermedio (2b) puede funcionalizarse utilizando reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metal como se describen anteriormente. Para una descripción detallada de un compuesto representativo preparado cuando R^4 es un grupo alquenilo sustituido, véase el ejemplo 14A-1 en la sección de ejemplos a continuación. Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido pueden prepararse también utilizando procedimientos análogos a los descritos en la patente de EE.UU. nº 6.313.124

(véanse los esquemas 7, 11 y 12, y los ejemplos 3 y 431), incorporada a la presente memoria como referencia.

Pueden utilizarse procedimientos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidas por un experto en la técnica para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con los mismos. Dichas técnicas serán bien conocidas por un experto en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna utilizando adsorbentes habituales tales como gel de sílice y cromatografía en capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (concretamente líquido-líquido).

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y utilizarse *per se* o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sales" designa sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto, *N*-óxido o profármaco con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Es una sal preferida de los compuestos de la presente invención la sal clorhidrato. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo pero sin

limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., **66**, 1-19 (1977).

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* proporcionando un compuesto de fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede tener lugar mediante diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión del uso de profármacos por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoil (C_2-C_{12})oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-alquil (C_1-C_2)aminoalquilo (C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo (C_1-C_2), *N,N*-dialquil (C_1-C_2)carbamoilalquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo

funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoil (C_1-C_6)oximetilo, 1-(alcanoil (C_1-C_6)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil (C_1-C_6)oxi)etilo, alcoxi (C_1-C_6)carboniloximetilo, *N*-alcoxi (C_1-C_6)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α-aminoalcanoílo (C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, estando independientemente seleccionado cada grupo α-aminoacilo de entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)$_2$, P(O)(Oalquilo (C_1-C_6))$_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco mediante el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, siendo cada R y R' independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural-α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY', siendo Y' H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, -C(OY$_0$)Y$_1$, siendo Y$_0$ alquilo (C_1-C_4) y siendo Y$_1$ alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-*N*- o di-*N,N*-alquil (C_1-C_6)aminoalquilo, -C(Y$_2$)Y$_3$, siendo Y$_2$ H o metilo y siendo Y$_3$ mono-*N*- o di-*N,N*-alquil (C_1-C_6)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, así como mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención comprende todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma *cis* como la

trans, así como las mezclas, están comprendidas en el alcance de la invención.

Las mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral tal como un alcohol o cloruro de ácido de Mosher quirales), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprenda tanto la forma solvatada como no solvatada.

También es posible que los intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas están comprendidas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" designa isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es un resto imidazol en el

que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención comprende también compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los indicados en la presente memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I y ^{36}Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos de tritio (concretamente ^{3}H) y carbono 14 (concretamente ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (concretamente ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o menores requisitos de dosificación), y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o ejemplos a continuación en la presente memoria, sustituyendo por un reactivo marcado isotópicamente un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides; por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósitos para los que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles en o miscibles con agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG400, PEG300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (concretamente un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar a la fabricación del producto farmacéutico (concretamente medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo la sustancia fármaco en bruto (concretamente el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede envasarse en una variedad de modos dependiendo del procedimiento utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en forma apropiada. Los envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como botes (de plástico y vidrio), saquitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El envase puede incluir también un sistema a prueba de alteraciones para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el envase tiene depositada una etiqueta que describe los contenidos del envase. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides en un animal que incluye administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo

farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides (en particular receptor CB1).

Las investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades, afecciones y/o trastornos están modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides: trastornos de la alimentación (por ejemplo trastorno de alimentación compulsiva, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo reducción de la ingesta de calorías o alimento, y/o supresión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adiciones del comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con la recompensa (por ejemplo rechazo condicionado de lugar, tal como supresión de preferencia condicionada de lugar inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo abuso, adicción y/o dependencia del alcohol, incluyendo tratamiento para abstinencia, reducción de la apetencia y prevención de la recaída de la ingesta de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo adicción a, cesación de y/o dependencia de fumar incluyendo tratamiento para la reducción de la apetencia y la prevención de la recaída de fumar tabaco), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, alteración cognitiva leve, declive cognitivo relacionado con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual en hombres (por ejemplo dificultad de erección), trastornos convulsivos, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención (ADD, incluyendo transtorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD)), enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención descritos en la

presente memoria son útiles para tratar enfermedades, afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides. En consecuencia, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos utilizados en la presente memoria) pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria.

Otras enfermedades, afecciones y/o trastornos para los que los antagonistas de receptor de cannabinoides pueden ser eficaces incluyen: síndrome premenstrual o síndrome de la fase lútea tardía, migrañas, trastorno de pánico, ansiedad, síndrome postraumático, fobia social, alteración cognitiva en individuos sin demencia, alteración cognitiva leve no amnésica, declive cognitivo postoperatorio, trastornos asociados a comportamientos impulsivos (tales como trastornos de comportamiento perjudiciales (por ejemplo ansiedad/depresión, mejora de la función ejecutora, trastornos de tics, trastornos de la conducta y/o trastorno negativista desafiante), trastornos de la personalidad en adultos (por ejemplo trastorno de la personalidad límite y trastorno de la personalidad antisocial), enfermedades asociadas con comportamientos impulsivos (por ejemplo abuso de sustancias, parafilias y automutilación), y trastornos del control de impulsos (por ejemplo trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, ludopatía y tricotilomanía)), trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual en hombres (por ejemplo eyaculación precoz), disfunción sexual en mujeres, trastornos del sueño (por ejemplo apnea del sueño), autismo, mutismo, trastornos neurodegenerativos del movimiento, lesión de la médula espinal, lesión del sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo), apoplejía, trastornos neurodegenerativos o enfermedades tóxicas o infecciosas del SNC (por ejemplo encefalitis o meningitis), trastornos cardiovasculares (por ejemplo trombosis) y diabetes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7.000 mg al día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, es típicamente suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Sin embargo, puede requerirse cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se esté tratando, de la vía de administración pretendida, del compuesto particular que se esté administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente descripción. Se observa también que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, cuyas formas son también bien conocidas por un experto en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse también junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en la presente memoria. Por lo tanto, se proporcionan también procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad tales como inhibidores de la secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), inhibidores de 11β-hidroxiestereoide deshidrogenasa 1 (11β-HSD de tipo 1), péptido YY_{3-36} o análogos de los mismos, agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como

sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas de receptor adrenérgico β_3, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de receptor de hormona estimulante de melanocito, agonistas de 5HT2c, antagonistas de hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, concretamente orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas de neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de receptor de glucocorticoides, antagonistas de receptor de orexina, agonistas de receptor de péptido 1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (tals como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas humanas relacionadas con el aguti (AGRP), antagonistas de receptor de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de receptor de histamina 3, agonistas de receptor de neuromedina U y similares. Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes preferidos indicados a continuación en la presente memoria, son bien conocidos o resultarán evidentes a la vista de la presente descripción, para un experto en la técnica.

Son agentes anti-obesidad especialmente preferidos los seleccionados del grupo constituido por orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina y péptido YY_{3-36} o un análogo del mismo. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Los agentes anti-obesidad representativos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo la sibutramina puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.929.629; la

bromocriptina puede prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº 3.752.814 y 3.752.888; el orlistat puede prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.274.143, 5.420.305, 5.540.917 y 5.643.874; y el PYY_{3-36} (incluyendo análogos) puede prepararse como se describe en la publicación de EE.UU. nº 2002/0141985 y el documento WO 03/027637. Todas las referencias anteriormente citadas se incorporan a la presente memoria como referencia.

Otros agentes farmacéuticos adecuados que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes diseñados para tratar el abuso de tabaco (por ejemplo agonistas parciales de receptor de nicotina, clorhidrato de bupropión (también conocido con el nombre comercial Zyban™) y terapias de sustitución de nicotina), agentes para tratar la disfunción eréctil (por ejemplo agentes dopaminérgicos tales como apomorfina), agentes anti-ADD/ADHD (por ejemplo Ritalin™, Strattera™, Concerta™ y Adderall™), y agentes para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas opiáceos (por ejemplo naltrexona (también conocida con el nombre comecial ReVia™) y nalmefeno), disulfiram (también conocido con el nombre comercial Antabuse™) y acamprosato (también conocido con el nombre comercial Campral™)). Además, pueden coadministrarse también agentes para reducir los síntomas de abstinencia del alcohol, tales como benzodiacepinas, betabloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (Neurontin™). El tratamiento para el alcoholismo se administra preferiblemente en combinación con terapia de comportamiento, incluyendo componentes tales como terapia de potenciación motivacional, terapia de comportamiento cognitivo y referencia a grupos de autoayuda, incluyendo Alcohólicos Anónimos (AA).

Otros agentes farmacéuticos que pueden ser útiles incluyen agentes antihipertensivos; agentes antiinflamatorios (por ejemplo inhibidores de COX-2);

antidepresivos (por ejemplo clorhidrato de fluoxetina (Prozac™)), agentes para la mejora cognitiva (por ejemplo clorhidrato de donepezilo (Aricept™) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo memantina); medicaciones antipsicóticas (por ejemplo ziprasidona (Geodon™), risperidona (Risperdal™) y olanzapina (Zyprexa™)), insulina y análogos de insulina (por ejemplo insulina LysPro); GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH_2; sulfonilureas y análogos de las mismas: cloropropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, Glypizide®, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas de α2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxán, efaroxán, fluparoxán; otros secretagogos de insulina: linoglirida, A-4166; glitazonas: ciglitazona, Actos® (pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia® (BRL49653); inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α-glucosidasa: acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637, camiglibosa, MDL-73.945; β-agonistas: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316.243; inhibidores de fosfodiesterasa: L-386.398; agentes reductores del nivel de lípidos: benfluorex, fenfluramina; vanadato y complejos de vanadio (por ejemplo Naglivan®) y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994, pramlintida (Symlin™), AC 2993, nateglinida, inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo zopolrestat), inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores de sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de tipo 1 del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE-1) y/o inhibidores de la biosíntesis de colesterol o de la absorción de colesterol, especialmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo atorvastatina o la sal hemicálcica de la misma) o un inhibidor de HMG-CoA sintasa, o un inhibidor de la

expresión génica de HMG-CoA reductasa o sintasa, un inhibidor de CETP, un secuestrante de ácido biliar, un fibrato, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de escualeno sintetasa, un antioxidante o niacina. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en combinación con un compuesto de origen natural que actúa reduciendo los niveles de colesterol plasmático. Dichos compuestos de origen natural se denominan habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de la planta *Hoodia* y niacina.

La dosificación del agente farmacéutico adicional dependerá también generalmente de una serie de factores, incluyendo la salud del sujeto que se está tratando, la extensión del tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de la terapia concurrente, si la hubiera, y la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, el intervalo de dosificación de un agente anti-obesidad está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo al día. Sin embargo, puede requerirse también cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se está tratando, de la vía de administración pretendida, del agente anti-obesidad particular que se está administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular está también dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente descripción.

Según los procedimientos de la invención, se administra un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional a un sujeto necesitado de dicho tratamiento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de

combinación de la invención, pueden administrarse el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico separadamente o en la composición farmacéutica que comprende ambos. Se prefiere generalmente que dicha administración sea oral. Sin embargo, si el sujeto que se está tratando es incapaz de tragar, o la administración oral está alterada o es indeseable por otro lado, puede ser apropiada la administración parenteral o transdérmica.

Según los procedimientos de la invención, cuando se administra conjuntamente una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico, dicha administración puede ser secuencial o simultánea en el tiempo, prefiriéndose generalmente el procedimiento simultáneo. Para administración secuencial, pueden administrarse un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional en cualquier orden. Se prefiere generalmente que dicha administración sea oral. Se prefiere especialmente que dicha administración sea oral y simultánea. Cuando se administran secuencialmente un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional, la administración de cada uno puede ser mediante el mismo o diferentes procedimientos.

Según los procedimientos de la invención, se administra preferiblemente un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (designado en la presente memoria como "combinación") en forma de una composición farmacéutica. En consecuencia, puede administrarse un compuesto de la presente invención o una combinación a un paciente separada o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo en polvo, ungüento o gota) o bucal o nasal convencional.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen generalmente soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles y polvos estériles farmacéuticamente aceptables para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones puede realizarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede lograrse mediante el uso de agentes capaces de retardar la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, se mezcla un compuesto de la presente invención o una combinación con al menos un excipiente farmacéutico habitual inerte (o vehículo) tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o extensores (por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico y similares); (b) aglutinantes (por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábiga y similares): (c) humectantes (por

ejemplo glicerol y similares); (d) agentes disgregantes (por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio y similares); (e) retardadores de la solución (por ejemplo parafina y similares); (f) aceleradores de la absorción (por ejemplo compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) agentes humectantes (por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) adsorbentes (por ejemplo caolín, bentonita y similares); y/o (i) lubricantes (por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponación.

Pueden utilizarse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura rellenas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes opacificantes, y pueden ser también de una composición tal que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden utilizarse son sustancias poliméricas y ceras. El fármaco puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente citados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente invención o la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la

técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición puede incluir también coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, pueden comprender además agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden preferiblemente supositorios, que pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que sea sólida a temperatura ambiente ordinaria pero líquida a la temperatura corporal, y por lo tanto que se funda en el recto o la cavidad vaginal liberando así el componente o componentes activos.

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad pueden comprender ungüentos, polvos, pulverizadores e

inhaladores. Los fármacos se mezclan en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden ser necesarios conservantes, tampones o propelentes. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oculares se pretende que estén también incluidas en el alcance de la presente invención.

Los siguientes párrafos describen formulaciones, dosificaciones, etc. ejemplares útiles para animales no humanos. La administración de un compuesto de la presente invención o combinación (concretamente un compuesto de la presente invención con al menos un agente farmacéutico adicional) puede efectuarse por vía oral o no oral (por ejemplo por inyección).

Se administra una cantidad tal de un compuesto de la presente invención (o combinación) que se reciba una dosis eficaz. Generalmente, una dosis diaria que se administra por vía oral a un animal está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) puede disponerse en el agua de bebida de modo que se ingiere una dosificación terapéutica del compuesto con el suministro de agua diario. El compuesto puede medirse directamente en el agua de bebida, preferiblemente en forma de un concentrado líquido soluble en agua (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua).

Convenientemente, puede añadirse también un compuesto de la presente invención (o combinación) directamente al pienso, como tal, o en forma de un suplemento de pienso animal, también designado como premezcla o concentrado. Se emplea más habitualmente una premezcla o concentrado del compuesto con un vehículo, diluyente o excipiente para la inclusión del agente en el pienso. Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, según se desee, tales como agua, diversas harinas

tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de semilla de lino, harina de mazorca de maíz y harina de maíz, melazas, urea, harina de huesos y mezclas minerales tales como las empleadas habitualmente en piensos para aves de corral. Un vehículo particularmente eficaz es el pienso animal respectivo mismo; es decir, una pequeña porción de dicho pienso. El vehículo facilita una distribución uniforme del compuesto en el pienso acabado con el que se mezcla la premezcla. Preferiblemente, el compuesto se mezcla concienzudamente con la premezcla y, posteriormente, el pienso. A este respecto, el compuesto puede dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares, o en un disolvente orgánico volátil y después mezclarse con el vehículo. Se apreciará que las proporciones del compuesto en el concentrado son capaces de una amplia variación, puesto que la cantidad de compuesto en el pienso acabado puede ajustase mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso para obtener el nivel deseado de compuesto.

Pueden mezclarse concentrados de alta potencia por el fabricante de piensos con un vehículo proteico tal como harina de aceite de soja y otras harinas, como se describen anteriormente, para producir suplementos concentrados que son adecuados para alimentación directa a los animales. En dichos casos, se permite a los animales consumir la dieta habitual. Como alternativa, dichos suplementos concentrados pueden añadirse directamente al pienso para producir un pienso acabado equilibrado nutricionalmente que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se mezclan concienzudamente mediante procedimientos estándar, tales como en un mezclador de doble husillo, para asegurar la homogeneidad.

Si el suplemento se utiliza como aderezo superior para el pienso, ayuda igualmente a asegurar la uniformidad de la distribución del compuesto a lo largo de la parte superior del pienso aderezado.

Se preparan generalmente el agua de bebida y el pienso eficaces para aumentar la deposión de carne magra y para mejorar la relación de carne magra a grasa mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de pienso animal, para proporcionar de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el pienso o el agua.

El pienso medicado para cerdos, vacas, ovejas y cabras preferido contiene generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 g de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso, siendo la cantidad óptima para estos animales de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 g por tonelada de pienso.

Los piensos preferidos para aves de corral y animales domésticos contienen habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 g, y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 g de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso.

Para administración parenteral en animales, los compuestos de la presente invención (o combinación) pueden preparase en forma de una pasta o un aglomerado y administrarse en forma de un implante, habitualmente bajo la piel de la cabeza o la oreja del animal en el que se busca el aumento de la deposición de carne magra y la mejora de la relación de carne magra a grasa.

En general, la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención (o combinación) para proporcionar al animal de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día de peso corporal

del fármaco. La dosificación preferida para aves de corral, cerdos, vacas, ovejas, cabras y animales domésticos está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg/día de peso corporal de fármaco.

Las formulaciones de pasta pueden prepararse dispersando el fármaco en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o similares.

Los aglomerados que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica o combinación pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como carbowax, cera de carnauba y similares, y puede añadirse para mejorar el proceso de aglomeración un lubricante, tal como estearato de magnesio o calcio.

Por supuesto, se reconoce que pueden administrarse más de un aglomerado a un animal para conseguir el nivel de dosis deseado que proporcionará el aumento de la deposión de carne magra y la mejora de la relación de carne magra a grasa deseados. Además, pueden hacerse también implantes periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal para mantener el nivel de fármaco apropiado en el cuerpo del animal.

La presente invención tiene diversos rasgos veterinarios ventajosos. Para el propietario del animal doméstico o veterinario que desee aumentar la magrez y/o rebajar la grasa indeseada de animales domésticos, la presente invención proporciona los medios mediante los que puede conseguirse esto. Para criadores de aves de corral, vacas y cerdos, la utilización del procedimiento de la presente invención proporciona animales más magros que cuentan con precios de venta más altos en la industria cárnica.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos. Ha de entenderse, sin embargo, que las realizaciones de la invención no están

limitadas a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que serán conocidas otras variaciones de las mismas, o resultarán evidentes a la vista de la presente descripción para un experto en la técnica.

EJEMPLOS

A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ) y AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra).

Procedimientos experimentales generales

Se registraron los espectros de RMN en un Varian Unity™ 400 ó 500 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 y 500 MHz de ^{1}H, respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) respecto al disolvente residual como referencia interna. Las formas de pico se designan de la manera siguiente: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho; s m a, singlete muy ancho; ma, multiplete ancho; 2s, dos singletes. En algunos casos, se dan sólo los picos representativos de ^{1}H-RMN.

Los espectros de masas se registraron mediante análisis de flujo directo utilizando modos de barrido de ionización química a presión atmosférica positivo y negativo (IQPA). Se utilizó un espectrómetro de masas IQPA/EM modelo ZMD de Waters equipado con un sistema de tratamiento de líquidos Gilson 215 para llevar a cabo los experimentos.

El análisis de espectrometría de masas se obtuvo también mediante un procedimiento de gradiente de HPLC-FI para separación cromatográfica. La

identificación del peso molecular se registró mediante modos de barrido de ionización por electropulverización (IEP) positivo y negativo. Se utilizó un espectrómetro de masas EM/IEP modelo ZMD o LCZ de Waters/Micromass equipado con un sistema de tratamiento de líquidos Gilson 215 y un DAD HP 1100 para llevar a cabo los experimentos.

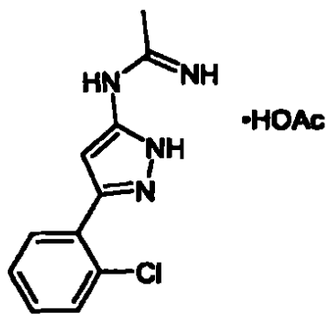
Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contenían $^{35}Cl/^{37}Cl$ y 1:1 para iones que contenían $^{79}Br/^{81}Br$) y se da sólo el ión de masa inferior. Los picos de EM se reseñan para todos los ejemplos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) utilizando la línea D del sodio (λ= 589 nm) a la temperatura indicada y se reseñan de la manera siguiente $[\alpha]_D^{temp}$, concentración (c= g/100 ml) y disolvente.

La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker™ (40 µm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) a baja presión de nitrógeno. La cromatografía radial se realizó utilizando un Chromatotron™ (Harrison Research).

Preparación de intermedios clave

Preparación del intermedio sal acetato de N-[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]acetamidina (I-1A-1a):



I-1A-1a

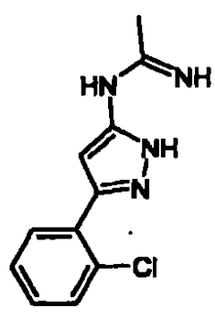
Se añadió hidrato de hidrazina (221 g, 4,42 mol) a una solución de 2-clorobenzoilacetonitrilo (400 g, 2,23 mol) en etanol (9 l) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de reacción interna de 15 a 25°C. La mezcla se calentó después a 75°C durante 20 h. Después de enfriar, la reacción se concentró a vacío, proporcionando un aceite marrón. El residuo se disolvió en acetato de etilo (4 l), se lavó con salmuera semisaturada (4 l) y después se secó (Na_2SO_4), proporcionando una solución naranja oscura bruta de 5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazolo-3-ilamina que se llevó directamente a la siguiente reacción: EM IEP+ (M+1) 194,0.

Se añadió sal clorhidrato de acetimidato de etilo sólida (731 g, 5,83 mol) en porciones a una solución agitada de carbonato de potasio (2 kg) en agua (5 l) durante 10 minutos. La base libre acetimidato de etilo se extrajo con acetato de etilo (4 l), se separó y la fase orgánica se secó después (Na_2SO_4).

Se añadió la solución de base libre acetimidato de etilo a la solución en acetato de etilo agitada de 5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina durante 10 minutos. Se añadió después ácido acético glacial (140 ml, 2,42 mol) durante un periodo de 20 minutos, manteniendo la reacción a entre 10 y 30°C. Se empezó a formar un precipitado después de haber añadido aproximadamente 15 ml de ácido acético. Después de agitar durante 5 horas, el producto se recogió en un embudo de vidrio sinterizado grueso. El producto en

el filtro se lavó con acetato de etilo hasta que el eluyente fue incoloro. Después de secar durante una noche en la frita con corriente de aire, utilizando bajo vacío, se obtuvo el intermedio I-1A-1a en forma de un sólido cristalino blanquecino (543 g, 82,6%): EM IEP+ (M+1) 235,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,52 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

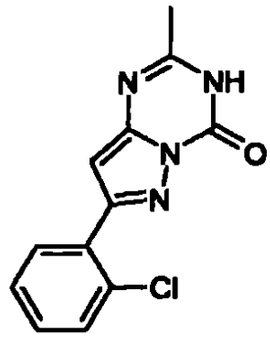
Preparación del intermedio N-[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]acetamidina (I-1A-1b):



I-1A-1b

Se añadió sal acetato de *N*-[5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazol-3-il]acetamidina (I-1A-1a; 11,5 g, 39,0 mmol) en porciones a una mezcla agitada de NaOH acuoso 2 M (75 ml, 152 mol) y 2-metiltetrahidrofurano (155 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (75 ml) y después se concentró a la mitad de volumen, en cuyo momento empezó a formarse un precipitado. La mezcla agitada se diluyó con MTBE (70 ml), se enfrió a -5°C en un baño de hielo/salmuera durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió en un embudo de vidrio sinterizado grueso. El sólido se lavó con MTBE enfriado con hielo (50 ml) y después se secó a vacío, proporcionando el intermedio I-1A-1b en forma de un sólido (5,74 g, 63%): EM IEP+ (M+1) 235,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,53 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

Preparación del intermedio 7-(2-clorofenil)-2-metil-3H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (I-1A-1c):

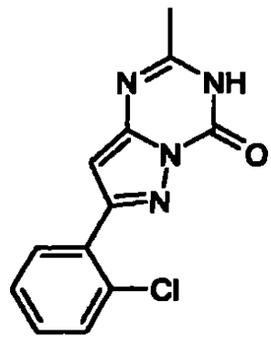


I-1A-1c

Se añadió sal acetato de *N*-[5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazol-3-il]acetamidina (I-1A-1b; 13,4 g, 45,5 mmol) en una porción a una solución etanólica de etóxido de sodio, generada mediante la adición en porciones de sodio metálico (10,5 g, 455 mmol) a etanol agitado (450 ml). Se añadió gota a gota carbonato de dietilo (44,1 ml, 364 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío, y después se extrajo con acetato de etilo del agua y se ajustó a pH 6 con HCl acuoso 3 M. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y después se concentraron a vacío, proporcionando el producto bruto en forma de un sólido blanquecino (11,0 g). Los sólidos se trituraron con acetato de etilo (100 ml), el sobrenadante se decantó, los sólidos se lavaron con acetato de etilo adicional (100 ml) y después se secaron a vacío, proporcionando I-1A-1c en forma de un sólido incoloro (10,0 g, 84%): EM IQPA+ (M+1) 261,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,81 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Preparación alternativa del intermedio 7-(2-clorofenil)-2-metil-3H-pirazolo[1,5-

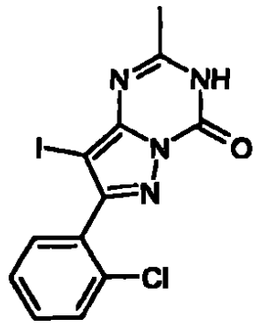
a][1,3,5]triazin-4-ona (I-1A-1c):



I-1A-1c

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,53 g, 9,44 mmol) en porciones durante 1 minuto a temperatura ambiente a una solución amarilla pálida de *N*-[5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazol-3-il]acetamidina (I-1A-1b; 2,04 g, 8,69 mmol) en DMSO (17 ml). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se añadió a HCl acuoso 1 M agitado (17 ml) durante 5 minutos. El precipitado incoloro que se formó se agitó durante 2,5 horas y después se recogió en un embudo sinterizado grueso. Los sólidos se lavaron con agua (50 ml) y después se secaron en la frita en una corriente de aire utilizando bajo vacío, proporcionando I-1A-1c en forma de un sólido incoloro (2,29 g, cuantitativo): EM IQPA+ (M+1) 261,3.

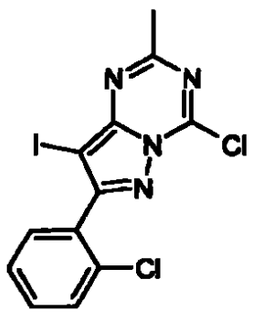
Preparación del intermedio 7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metil-3H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (I-1A-1d):



I-1A-1d

Se añadió *N*-yodosuccinimida (18,0 g, 79,9 mmol) a una suspensión de 7-(2-clorofenil)-2-metil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (I-1A-1c; 18,9 g, 72,6 mmol) en cloruro de metileno (290 ml) enfriada en baño de hielo. La mezcla se convirtió en una solución naranja homogénea a los 5 minutos. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se lavó con NH_4OH acuoso saturado al 50% (160 ml), $Na_2S_2O_3$ acuoso 1 M (120 ml) y salmuera (120 ml). La solución se concentró a vacío y después se concentró de nuevo con MTBE (150 ml). Se añadió MTBE adicional (75 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío en un embudo de vidrio sinterizado grueso, se lavó con MTBE (50 ml) y después se secó a vacío, proporcionando el producto I-1A-1d en forma de un sólido (25,5 g, 91%): EM IQPA+ (M+1) 387,3: ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 2,45 (s, 3H).

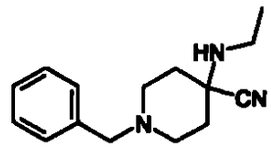
Preparación del intermedio 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (I-1A-1e):



I-1A-1e

Se añadió gota a gota $POCl_3$ (1,28 ml, 14 mmol) a una solución de 7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metil-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (I-1A-1d; 1,00 g, 2,6 mmol) y diisopropiletilamina (0,68 ml, 3,8 mmol) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a vacío, hasta un aceite viscoso. El residuo se purificó después pasándolo a través de una capa de gel de sílice en un embudo de vidrio sinterizado utilizando 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando I-1A-1e en forma de un sólido amarillo (0,93 g, 89%): EM IQPA+ (M+1) 316,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,57 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 2,74 (s, 3H).

Preparación del intermedio 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo (I-1A-1f):

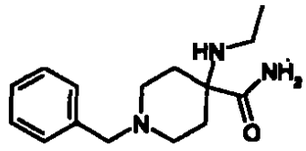


I-1A-1f

Se añadió clorhidrato de etilamina (2,69 g, 32,3 mmol) en agua (3 ml) a una solución de 4-*N*-bencilpiperidona (5,69 g, 29,5 mmol) en etanol (4,2 ml) enfriada en

baño de hielo, manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 10°C. Se añadió una solución de KCN (2,04 g, 31,3 mmol) en agua (7 ml) a la solución de reacción durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió isopropanol (10 ml) a la mezcla de reacción, proporcionando dos fases distintas: la fase acuosa incolora inferior y la fase orgánica superior. La fase orgánica se separó y agitó con agua (30 ml) durante 30 minutos. La fase orgánica se separó (la fase orgánica naranja es ahora la fase inferior), el disolvente se retiró a vacío y el aceite naranja se diluyó en cloruro de metileno (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío, proporcionando I-1A-1f en forma de un aceite naranja (6,05 g, 84%): EM IQPA+ (M+1) 244,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,32 (d, *J*= 4,1 Hz, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,75 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,14 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-1A-1g):

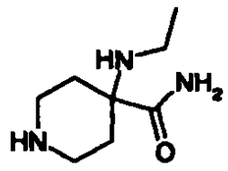


I-1A-1g

Se trató gota a gota una solución de 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo I-1A-1f (0,58 g, 2,38 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) enfriado en baño de hielo con H_2SO_4 (1,8 ml, 33 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas.

Después de terminar de agitar, se separó la fase naranja pálido espesa inferior de H_2SO_4, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado, manteniendo la temperatura interna por debajo de 55°C. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionado I-1A-1g en forma de un aceite naranja pálido que solidificó hasta un sólido de color melocotón tras reposo (0,54 g, 87%): EM IQPA+ (M+1) 262,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,34-7,30 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16 (s a, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,47 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,41 (s a, 1H), 1,09 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-1A-1h):

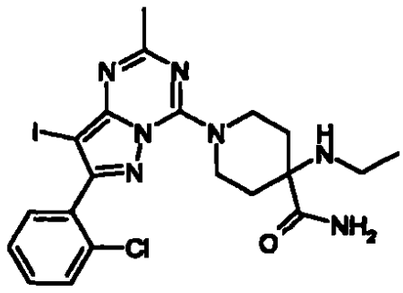


I-1A-1h

Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 1,48 g) a una solución de amida del ácido 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico I-1A-1g (7,39 g, 28,3 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se dispuso en un agitador Parr® y se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y después se concentró, proporcionando un sólido incoloro I-1A-1h (4,84 g, cuantitativo): EM IQPA+ (M+1) 172,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2,89 (ddd, *J*= 12,9, 8,7, 3,3 Hz, 2H), 2,75 (ddd, *J*= 12,9, 6,6, 3,7 Hz, 2H), 2,45 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,95 (ddd, *J*= 13,7, 8,3, 3,7 Hz, 2H), 1,55 (ddd, *J*= 13,7, 6,6, 3,3 Hz, 2H), 1,08 (t,

J= 7,1 Hz, 3H).

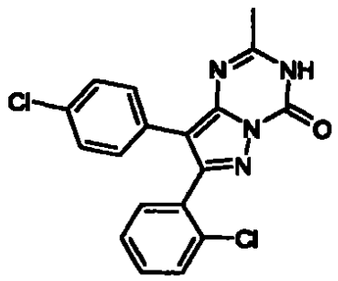
Preparación del intermedio amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-1A-1i):



I-1A-1i

Se añadió amida del ácido 4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-1A-1h; 13 mg, 0,076 mmol) a una solución de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-1A-1e; 28 mg, 0,069 mmol) y trietilamina (14 µl, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo del agua con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de un disco de filtro de 0,45 µm y después se concentraron a vacío, proporcionando el producto bruto (50 mg). La purificación en un Chromatotron utilizando 0-20-30% de acetonitrilo en cloruro de metileno como eluyente proporcionó el producto I-1A-1i (20 mg, 54%): EM IQPA+ (M+1) 540,8; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,54 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 4,83-4,65 (m a, 2H), 4,20-4,05 (m a, 2H), 2,55 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,10 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

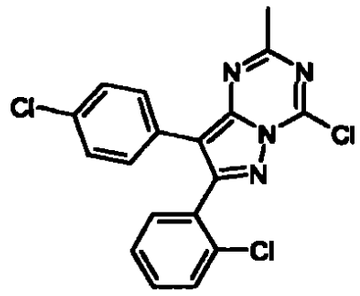
Preparación del intermedio 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-3H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (I-2A-1a):



I-2A-1a

Se añadió Na_2CO_3 acuoso 2 M (365 ml) a una mezcla de 7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (I-1A-1d; 141 g, 364 mmol) y ácido 4-clorofenilbórico (85,1 g, 544 mmol) en dimetoxietano (1,4 l), y después complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II)-diclorometano (5,80 g, 7,17 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió y la fase orgánica se separó y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metiltetrahidrofurano (1,4 l) y se lavó con NaOH acuoso 1 M (2 x 700 ml) y HCl acuoso 1 M (700 ml). El disolvente se retiró a vacío, proporcionando un sólido marrón que se suspendió en metanol (1,2 l). La mezcla se concentró a un tercio de su volumen, los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío en un embudo de vidrio sinterizado grueso, se lavaron con metanol (1 l) y después se secaron a vacío, proporcionando el producto I-2A-1a en forma de un sólido marrón claro (103 g, 76%): EM IQPA+ (M+1) 371,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

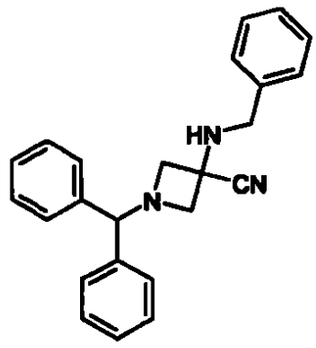
Preparación del intermedio 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (I-2A-1b):



I-2A-1b

Se añadió diisopropiletilamina (30,3 ml, 173 mmol) a una suspensión agitada de 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazin-4-ona (I-2A-1a; 30,0 g, 80,8 mmol) en tolueno (400 ml) a temperatura ambiente y después $POCl_3$ (15,9 ml, 168 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó lentamente mediante la lenta adición de salmuera semisaturada (300 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de Celite® para retirar los sólidos marrones que se formaron al inactivar. La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) y después salmuera (200 ml). La solución orgánica se concentró a vacío a la mitad de su volumen, y después se filtró a través de un tapón de algodón. La solución se concentró adicionalmente a un cuarto de su volumen, en cuyo punto empezó a precipitar un sólido amarillo. Se añadió después hexano (300 ml) y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en un embudo de vidrio sinterizado y se secaron a vacío, proporcionando el producto deseado I-2A-1b (22,3 g, 71%) en forma de un sólido amarillo oscuro: EM IQPA+ (M+1) 389,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,50-7,39 (m, 6H), 7,28 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H).

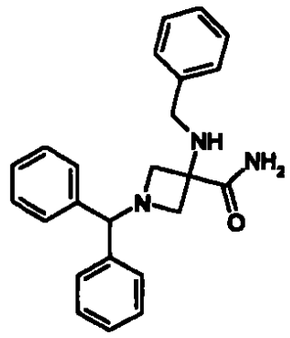
Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-2A-1c):



I-2A-1c

Se añadió bencilamina (1,6 ml, 15 mmol) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (3,3 g, 14 mmol) en metanol (35 ml), y después ácido acético (0,88 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió NaCN sólido en porciones (0,76 g, 15 mmol) durante 2 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción, que contenía ahora un precipitado, se enfrió y después se agitó a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se aclaró con un pequeño volumen de metanol frío y después se secó a vacío, proporcionando I-2A-1c en forma de un sólido (3,56 g, 72%): EM IQPA+ (M+1) 354,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,35 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,31-7,20 (m, 7H), 7,16 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,48 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,05 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H).

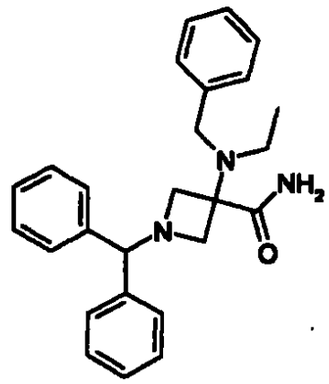
Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1d):



I-2A-1d

Se trató gota a gota una solución de 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carbonitrilo I-2A-1c (3,45 g, 9,76 mmol) en cloruro de metileno (55 ml) enfriado en un baño de hielo con H_2SO_4 (8,1 ml, 0,15 mol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado a pH 10. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando un sólido marrón. La trituración de este material con hexanos/dietiléter proporcionó un sólido de color tostado claro que se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con hexanos adicionales y se secó a vacío, proporcionando I-2A-1d (3,34 g, 92%): EM IEP+ (M+1) 372,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,35 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 7H), 7,16 (t, *J*= 7,7 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,16 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 1-benzhidril-3-(benciletilamino)azetidin-3-carboxílico (I-2A-1e):



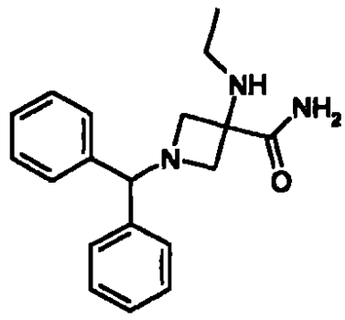
I-2A-1e

Se trató una suspensión de amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílico I-2A-1d (3,06 g, 8,24 mmol) en metanol (80 ml) enfriado en un baño de hielo con ácido acético (2,4 ml, 41 mmol), acetato de sodio (6,8 g, 82 mmol) y acetaldehído (1,8 ml, 41 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió $NaCNBH_3$ (6,24 mg, 9,9 mmol) en porciones. Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla se permitió calentar después a temperatura ambiente y agitar durante una noche. La reacción se concentró a vacío y el residuo se extrajo después de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron a vacío, proporcionando la base libre del producto bruto (3,8 g): EM IQPA+ (M+1) 400,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,41-7,37 (m, 6H), 7,29-7,22 (m, 6H), 7,20-7,12 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,12 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 2,56 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 0,85 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Para purificación, se trató gota a gota una solución de la base libre en metanol (75 ml) con HCl 1 M en dietiléter (21 ml) durante 5 minutos. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida, seguido de concentración con metanol adicional (2x) y después etanol. El residuo se suspendió después en isopropanol

(3 ml) y se agitó mientras se añadía lentamente dietiléter (50 ml). Después de agitar durante 45 minutos, los sólidos se aislaron mediante filtración a vacío, se lavaron con éter y después se secaron a vacío, proporcionando I-2A-1e (4,4 g, cuantitativo): EM +IQPA 400,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,25 (m a, 15H), 5,76 (s a, 1H), 4,21 (s a, 4H), 3,93 (s m a, 2H), 1,02 (s a, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1f):



I-2A-1f

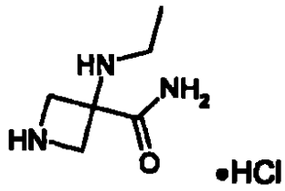
Se añadió cloruro de oxalilo (145,2 g, 1,121 mol) a diclorometano (3,75 l), y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió después dimetilsulfóxido (179,1 g, 2,269 mol) durante un periodo de 20 minutos (manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C durante la adición). Se añadió después 1-benzhidrilazetidin-3-ol (250,0 g, 1,045 mol) en forma de solución en diclorometano (1,25 l) a la solución a -78°C durante un periodo de 40 minutos (manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C durante la adición). La solución se agitó durante 1 hora a -78°C, seguido de la adición de trietilamina (427,1 g, 4,179 mol) durante 30 minutos (manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C durante la adición). La reacción se permitió alcanzar después la temperatura ambiente lentamente y agitar durante 20 horas. Se

añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (3,2 l, 3,2 mol) a la solución de reacción bruta durante 30 minutos, seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. La fase pesada de diclorometano (de color amarillo transparente) se separó después y se desechó. La fase acuosa ácida restante (transparente, incolora) se trató con hidróxido de sodio al 50% (150 ml, 2,1 mol) con agitación durante un periodo de 30 minutos. La solución acuosa final tenía un pH= 9. A este pH, el producto deseado precipita de la solución en forma de un sólido incoloro. La solución de pH= 9 se agitó durante 30 minutos y después el producto precipitado se recogió mediante filtración. El sólido recogido se lavó con 1,0 l de agua y después se secó al aire durante 36 horas, proporcionando 1-benzhidrilazetidin-3-ona (184,1 g, 74%) en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1 de cetona hidratada) 256,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,47-7,49 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,97 (s, 4H).

Se añadieron clorhidrato de etilamina (20,2 g, 243 mmol), KCN (15,4 g, 229 mmol) y después ácido acético (14,3 ml, 247 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (53,4 g, 225 mmol) en metanol (750 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente, en cuyo punto la cetona de partida se había consumido, la mezcla se calentó a 55°C durante 15 horas. Después de enfriar la reacción a 50°C, la reacción se trató con dimetilsulfóxido (19,2 ml, 270 mmol) y después NaOH acuoso 2 N (251 ml) durante un periodo de 10 minutos. Se añadió una solución de peróxido acuoso al 11% (80 ml, 247 mmol) durante 5 minutos (reacción exotérmica), durante dicho tiempo se formó un precipitado. Se añadió agua adicional (270 ml) para ayudar a la agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente y agitar durante una hora adicional, los sólidos se recogieron en un embudo sinterizado, se lavaron con agua y después se secaron a vacío, proporcionando I-2A-1f bruto (55,3 g, 79%) en forma de un sólido.

Con fines de purificación, se añadió en porciones amida del ácido 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1f; 83,0 g, 268 mmol) bruta a HCl 1 M (1,3 l). Después de lavar la solución con cloruro de metileno (1 l, después 0,8 l), la mezcla se trató con NaOH acuoso al 50% (130 ml) para llevar el pH= 10. El precipitado que se formó con la alcalinización se recogió en un embudo sinterizado, se lavó con agua y después se secó a vacío, proporcionando I-2A-1f (72,9 g, 88%) en forma de un sólido incoloro: EM IEP+ (M+1) 310,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J*= 7,1 Hz, 4H), 7,25 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,16 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,44 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,11 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 2,47 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 1,10 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1g):

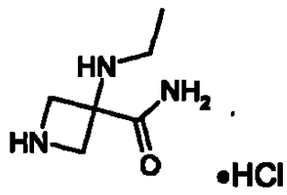


I-2A-1g

Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (30% de agua, 0,13 g) a una solución de sal clorhidrato de amida del ácido 1-benzhidril-3-(benciletilamino)azetidin-3-carboxílico (I-2A-1e; 0,66 g, 1,4 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (311 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol (200 ml), se filtró a través de un disco de filtro de 0,45 µm y después se concentró hasta un sólido. El residuo se trituró con dietiléter, se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con dietiléter y después se secó a vacío, proporcionando I-2A-1g (298 mg, 98%): EM IQPA+ (M+1) 144,1; ^{1}H-RMN (400

MHz, CD_2Cl_2) δ 4,56 (s a, 4H), 3,00 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

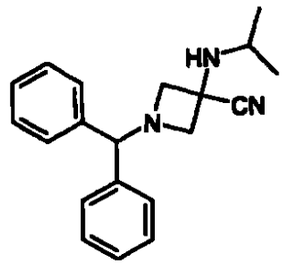
Preparación alternativa del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1g):



I-2A-1g

Se añadió HCl acuoso concentrado (19,5 ml, 234 mmol) a una suspensión de amida del ácido 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1f; 36,1 g, 117 mmol) en metanol (560 ml) a temperatura ambiente, dando como resultado una solución transparente. Se añadió metanol (85 ml) a $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (3,75 g), seguido de la solución metanólica de I-2A-1f. La mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se filtró después a través de Celite® y después se concentró a un volumen bajo a presión reducida, en cuyo punto se formó un precipitado. La suspensión se diluyó con MTBE (500 ml), se agitó durante una hora adicional y el precipitado se recogió mediante filtración a vacío. El sólido se lavó con MTBE y después se secó a vacío, proporcionando I-2A-1g (24,8 g, 98%) en forma de un sólido incoloro.

Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-3A-1a):

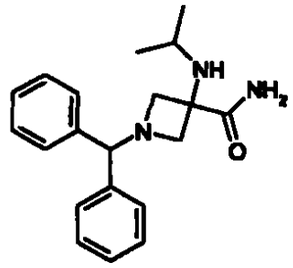


I-3A-1a

Se añadió isopropilamina (1,26 ml, 14,8 mmol) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (3,20 g, 13,5 mmol) en etanol (100 ml) enfriado en baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de HCl concentrado acuoso (1,23 ml, 14,8 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de NaCN (0,727 g, 14,8 mmol) en agua (30 ml) a la mezcla de reacción durante 7 minutos. La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de concentrar la reacción hasta la mitad del volumen a vacío, se extrajo después de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando un aceite (3,17 g) que era cianhidrina a cetona 2:1, a juzgar por ^{1}H-RMN y CLEM. Se trató una solución del residuo en metanol (17 ml) con isopropilamina (2,3 mmol, 27 mmol) y después ácido acético (1,6 ml, 27 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió NaCN sólido (330 mg, 6,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró a vacío y después se extrajo de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando I-3A-1a en forma de una espuma oscura (3,41 g, 83%): EM IQPA+ (M+1) 306,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,45-7,42 (m, 4H), 7,31-7,18 (m, 6H), 4,42 (s, 1H), 3,68 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H),

3,11 (septuplete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 3,07 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 1,01 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-1b):

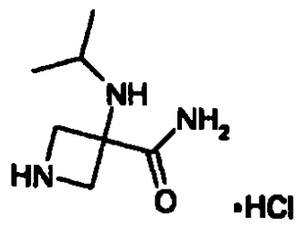


I-3A-1b

Se trató gota a gota una solución de 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-3A-1a; 3,40 g, 11,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriado en baño de hielo con H_2SO_4 (5,95 ml, 111 mmol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado a pH 11. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionando una espuma bruta (3,3 g) que se purificó después en una columna Biotage™ Flash 40 M utilizando 0-2% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título I-3A-1b (2,32 g, 64%) en forma de un sólido marrón: EM IEP+ (M+1) 324,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,24 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,15 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,53 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,90 (septuplete, *J*= 6,4 Hz, 1H), 0,97 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3-

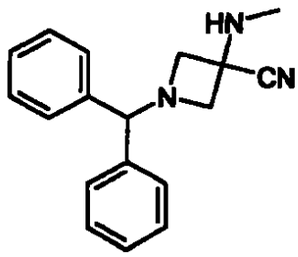
isopropilaminoazetidin-3-carboxilico (I-3A-1c):



I-3A-1c

Se añadió HCl 1 M en éter (14,8 ml, 14,8 mmol) a una solución de amida del ácido 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-1b; 2,28 g, 7,05 mmol) en metanol (100 ml), y después agua (10 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (60% de agua, 1,43 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y después se concentró a vacío. El residuo se concentró después a vacío con tolueno (2 x), acetonitrilo (2 x) y después metanol, proporcionando I-3A-1c (1,59 g, 98%) en forma de un sólido de color tostado: EM IQPA+ (M+1) 158,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,71 (d, *J*= 13,3 Hz, 2H), 4,60 (d, *J*= 13,3 Hz, 2H), 3,49 (septuplete, *J*= 6,6 Hz, 1H), 1,34 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

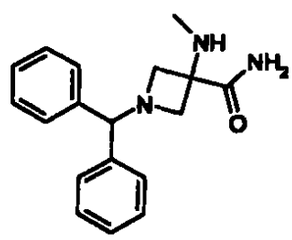
Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-3A-2a):



I-3A-2a

Se añadió clorhidrato de metilamina (1,21 g, 18,0 mmol) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (2,13 g, 8,98 mmol) en metanol (17 ml) y después ácido acético (1,03 ml, 18,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió KCN sólido (1,17 g, 18,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 19 horas. La reacción se enfrió, el producto sólido se recogió mediante filtración a vacío, se aclaró con metanol, y después se secó a vacío, proporcionando I-3A-2a en forma de un sólido incoloro (2,50 g, cuantitativo): EM IEP+ (M+1) 278,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,43 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,29 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,23 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,55 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 3,15 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-2b):

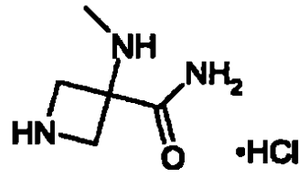


I-3A-2b

Se trató gota a gota una solución vigorosamente agitada de 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-3A-2a: 2,10 g, 7,57 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriado en un baño de hielo con H_2SO_4 (4,0 ml, 76 mmol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado a pH 11. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionando I-

3A-2b (1,2 g, 54%) en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 296,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,25 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,16 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,41 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,09 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).

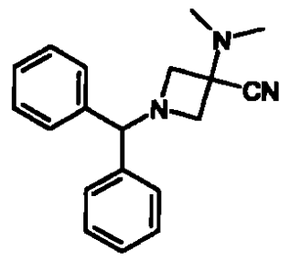
Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3-metilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-2c):



I-3A-2c

Se añadió gota a gota HCl acuoso concentrado (8,0 ml, 96 mmol) a una suspensión de amida del ácido 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-2b; 13,5 g, 45,8 mmol) en metanol (90 ml), proporcionando una solución homogénea. Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 4,1 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®, lavando con una copiosa cantidad de metanol:agua 9:1, y después tetrahidrofurano:agua 9:1 hasta que no eluyó producto (determinado mediante tinción con ninhidrina). El filtrado se concentró después, a vacío, y el residuo se trituró posteriormente con éter dietílico, proporcionando I-3A-2c (9,3 g, cuantitativo) en forma de un sólido marrón: EM IQPA+ (M+1) 129,9; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,50 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 4,43 (d, *J*= 12,9 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H).

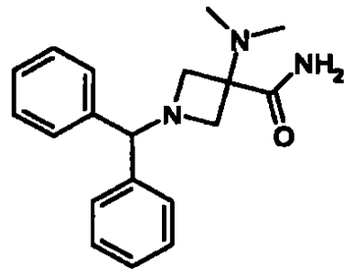
Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-dimetilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-3A-3a):



I-3A-3a

Se añadió una solución de dimetilamina 2 M en THF (3,92 ml, 7,83 mmol) a 1-benzhidrilazetidin-3-ona (1,43 g, 6,03 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron ácido acético (0,450 ml, 7,83 mmol), KCN sólido (0,510 g, 7,83 mmol) y metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se calentó a 60°C durante 19 horas. La reacción se enfrió y se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando I-3A-3a en forma de una espuma (1,77 g, cuantitativo): EM IEP+ (M+1) 292,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,44 (d, J= 7,5 Hz, 4H), 7,29 (t, J= 7,5 Hz, 4H), 7,21 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 3,05 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H).

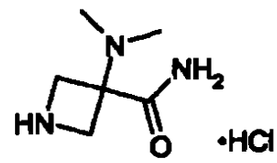
Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-dimetilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-3b):



I-3A-3b

Se trató gota a gota una solución vigorosamente agitada de 1-benzhidril-3-dimetilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-3A-3a; 1,55 g, 5,32 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) enfriado en un baño de hielo con H_2SO_4 (3,0 ml, 54 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante una noche, la reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH acuoso concentrado a pH 11. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y después se concentraron. El producto bruto (producto a material de partida 4:1) se purificó después en una columna Biotage™ Flash 40M utilizando 3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente. El residuo (1,04 g) se trituró después con éter, proporcionando I-3A-3b (0,75 g, 45%): EM IEP+ (M+1) 310,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,24 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,17 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,41 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,12 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H).

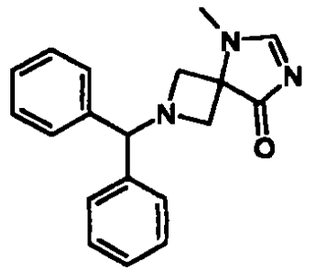
Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3-dietilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-3c):



I-3A-3c

Se añadió HCl 1 M en exceso en dietiléter (5,0 ml) a una solución de amida del ácido 1-benzhidril-3-dimetilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-3b; 730 mg, 2,36 mmol) en metanol/cloruro de metileno. El disolvente se retiró a vacío, y la sal clorhidrato resultante se disolvió en metanol (30 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 365 mg), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se filtró a través de un disco de 0,45 µm, y después se concentró a vacío, proporcionando I-3A-3c (224 mg, 44%) en forma de un sólido blanquecino: EM IQPA+ (M+1) 144,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,52 (d, *J*= 12,5 Hz, 2H), 4,39 (d, *J*= 12,9 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H).

Preparación del intermedio 2-benzihidril-5-metil-2,5,7-triazaespiro[3.4]oct-6-en-8-ona (I-3A-4a):

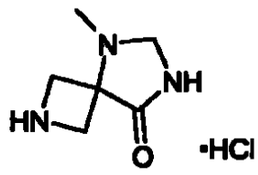


I-3A-4a

Se combinó *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (1,1 ml, 8,3 mmol) con amida del ácido 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-2b; 153 mg, 0,52 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la suspensión se enfrió y se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando I-3A-4a en forma de un sólido (152 mg, 96%): EM IEP+ (M+1) 306,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H),

7,47 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,27 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,17 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (d, *J*= 10,0 Hz, 2H), 3,34 (d, *J*= 10,0 Hz, 2H).

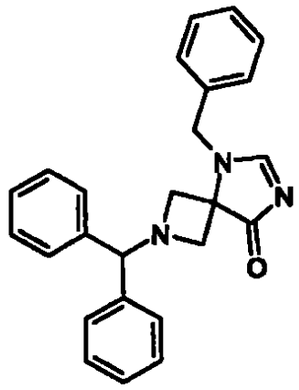
Preparación del intermedio sal clorhidrato de 5-metil-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-8-ona (I-3A-4b):



I-3A-4b

Se añadió HCl 1 M en dietiléter (1,3 ml) a una solución de 2-benzhidril-5-metil-2,5,7-triazaespiro[3,4]oct-6-en-8-ona (I-3A-4a; 189 mg, 0,619 mmol) en metanol (30 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 95 mg), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se filtró a través de un disco de 0,45 µm y después se concentró a vacío, proporcionando un sólido. La trituración con dietiléter proporcionó I-3A-4b (124 mg, 94%) en forma de un sólido blanquecino: EM IQPA+ (M+1) 142,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,38 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,13 (d, *J*= 12,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H).

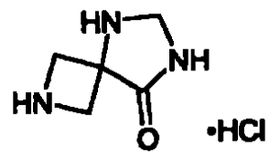
Preparación del intermedio 2-benzhidril-5-bencil-2,5,7-triazaespiro[3,4]oct-6-en-8-ona (I-3A-5a):



I-3A-5a

Se combinó *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (16 ml, 121 mmol) con amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1d; 3,03 g, 8,16 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la suspensión se enfrió y se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para dar un sólido bruto (3,50 g). La purificación del residuo en una columna Biotage™ Flash 40M utilizando 0-3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente proporcionó I-3A-5a en forma de un sólido amarillento (1,92 g, 62%): EM IEP+ (M+1) 382,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,59 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H), 7,49-7,11 (m, 13H), 5,12 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,31 (d, *J*= 9,6 Hz, 2H), 3,20 (d, *J*= 9,6 Hz, 2H).

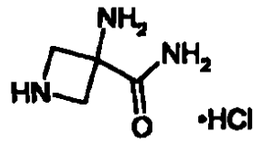
Preparación del intermedio sal clorhidrato de 2,5,7-triazaespiro[3.4]octan-8-ona (I-3A-5b):



I-3A-5b

Se añadió HCl 1 M en exceso en dietiléter (10 ml) a una solución de 2-benzhidril-5-bencil-2,5,7-triazaespiro[3,4]oct-6-en-8-ona (I-3A-5a; 1,83 g, 4,80 mmol) en metanol/cloruro de metileno. Después de agitar durante 10 minutos, el disolvente se retiró a vacío, y la sal clorhidrato resultante se disolvió en metanol (50 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 1,1 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se filtró a través de un disco de 0,45 µm y después se concentró, a vacío, proporcionando un sólido gomoso. Este material se trituró con metanol, proporcionando I-3A-5b (450 mg, 47%) en forma de un sólido de color tostado: EM IQPA+ (M+1) 127,9; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,51 (s, 2H), 4,41-4,33 (m, 4H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3-aminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-6a):

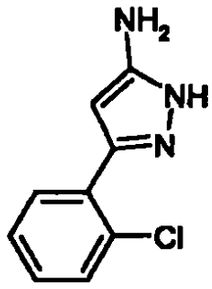


I-3A-6a

Se añadió HCl 1 M en exceso en dietiléter (3,5 ml) a una solución de amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1d; 1,83 g, 4,80 mmol) en metanol/cloruro de metileno. Después de agitar durante 10 minutos, el disolvente se retiró a vacío, y la sal clorhidrato resultante se disolvió en metanol/agua 10:1 (55 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 0,37 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a

temperatura ambiente durante 23 horas. La reacción se diluyó con metanol (50 ml), se filtró a través de un disco de 0,45 µm y el disco se aclaró con metanol (2 x 100 ml). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron a vacío y después se trituraron con dietiléter, proporcionando I-3A-6a (262 mg, 85%) en forma de un sólido de color tostado: EM IQPA+ (M+1) 115,8; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,58 (d, *J*= 13,3 Hz, 2H), 4,47 (d, *J*= 13,3 Hz, 2H).

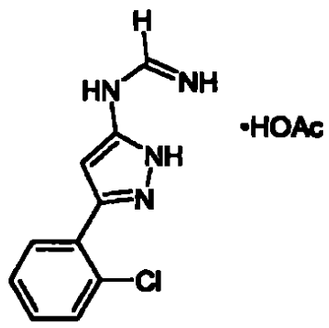
Preparación del intermedio 5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-ilamina (I-3A-9a):



I-3A-9a

Se calentó a reflujo durante 22 h una solución de 2-clorobenzoilacetonitrilo (15,9 g, 89 mmol) e hidrato de hidrazina (8,9 g, 0,18 mol) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío hasta un aceite marrón. La cromatografía ultrarrápida utilizando 10% de acetato de etilo en cloruro de metileno, cambiando a 5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionó el producto del título I-3A-9a (17,3 g, cuantitativo): EM IEP+ (M+1) 194,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,25 (m, 4H), 5,99 (s a, 1H).

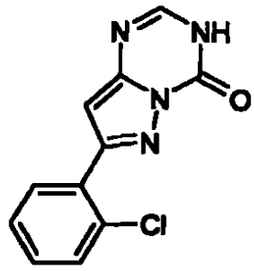
Preparación del intermedio sal acetato de N-[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]formamidina (I-3A-9b):



I-3A-9b

Se añadió sal clorhidrato de formimidato de etilo sólido (8,98 g, 82 mmol) a una solución vigorosamente agitada de Na_2CO_3 acuoso saturado (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml). Después de agitar durante varios minutos, la fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno adicional (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. Se añadió a la solución agitada 5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina (I-3A-9a; 5,27 g, 27 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y después gota a gota ácido acético glacial (2,67 ml, 46,6 mmol). A medida que se iba añadiendo el ácido acético comenzó a formarse un precipitado turbio. Después de agitar durante una noche, los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío, se lavaron con cloruro de metileno y después se secaron a vacío, proporcionando el intermedio I-3A-9b, contaminado con ~25% del correspondiente dímero (PM= 396; 2 pirazoles + 1 formamidina) en forma de un sólido (5,7 g, 75%): EM IQPA+ (M+1) 221,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,62-7,30 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 1,92 (s, 3H).

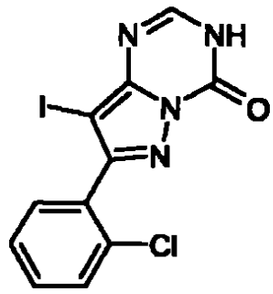
Preparación del intermedio 7-(2-clorofenil)-3H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (I-3A-9c):



I-3A-9c

Se añadió sal acetato de *N*-[5-(2-clorofenil)-2*H*-pirazol-3-il]formamidina (I-3A-9b; 5,2 g, 18,5 mmol) en una porción a una solución etanólica de etóxido de sodio, generada mediante la adición en porciones de sodio metálico (4,2 g, 185 mmol) a etanol agitado (250 ml). Se añadió gota a gota carbonato de dietilo (17,8 ml, 148 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío y después se extrajo con acetato de etilo de agua después de ajustar a pH 7 con HCl acuoso 3 M. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y después se concentraron a vacío a un tercio de su volumen, en cuyo punto empezó a formarse un precipitado. Después de agitar durante una noche, el producto se recogió mediante filtración a vacío y después se secó a vacío, proporcionando I-3A-9c en forma de un sólido (2,61 g, 57%). Se recogió una segunda recogida del intermedio a partir del filtrado después de reposar durante 24 horas adicionales (600 mg, 19%): EM IEP+ (M+1) 247,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 6,92 (s, 1H).

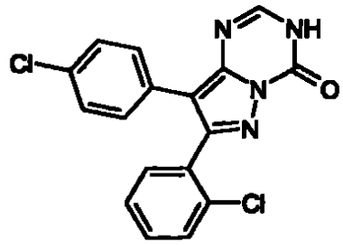
Preparación del intermedio 7-(2-clorofenil)-8-yodo-3H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (I-3A-9d):



I-3A-9d

Se añadió *N*-yodosuccinimida (2,36 g, 10,5 mmol) en porciones durante 15 minutos a una suspensión de 7-(2-clorofenil)-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (I-3A-9c; 2,59 g, 10,5 mmol) en cloroformo (115 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se añadió a agua y cloruro de metileno en agitación. Se añadió una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_4$ hasta que el color permaneció amarillo claro. El sólido precipitado que se dispersó en la fase acuosa se recogió mediante filtración a vacío y después se secó a vacío, proporcionando el intermedio I-3A-9d en forma de un sólido (3,78 g, 97%): EM IQPA+ (M+1) 372,9; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H).

Preparación del intermedio 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-3H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ona (I-3A-9e):

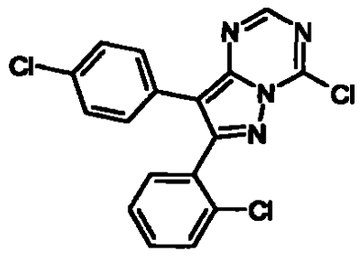


I-3A-9e

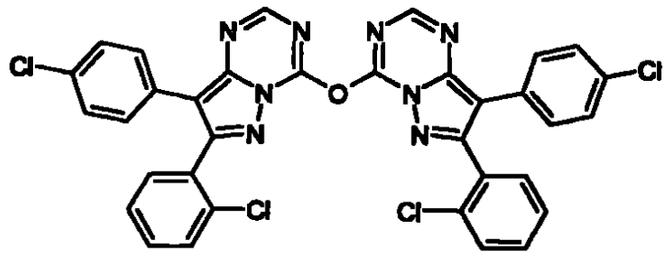
Se desgasificó (3 x) una mezcla de 7-(2-clorofenil)-8-yodo-3*H*-pirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-4-ona (I-3A-9d; 500 mg, 1,34 mmol), ácido 4-clorofenilbórico (315 mg, 2,01 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (50 mg, 0,043 mmol) en atmósfera de argón en etanol (12 ml) y Na_2CO_3 acuoso 2 M haciendo el vacío, seguido de relleno con gas argón. La mezcla se calentó a 68°C durante 7 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo de agua con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío, proporcionando un aceite viscoso oscuro (690 mg). El producto se cristalizó con metanol y después se recogió mediante filtración a vacío proporcionando, después de aclarado con metanol, el intermedio I-3A-9e (218 mg, 45%) en forma de un sólido: EM IQPA+ (M+1) 357,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

Preparación del intermedio 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (I-3A-9f) y di-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]éter (I-5A-1a):



I-3A-9f

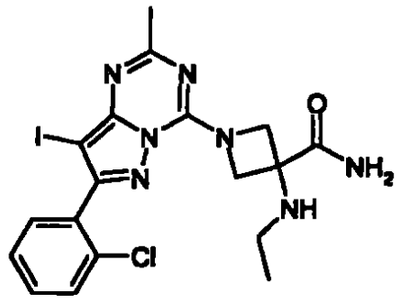


I-5A-1a

Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,78 ml, 5,1 mmol) a una suspensión de 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (I-3A-9e; 0,18 g, 0,51 mmol) en tolueno (5 ml) y después diisopropiletilamina (0,13 ml, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a 98°C durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se

concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 30-0% de hexanos en cloruro de metileno como eluyente proporcionó I-3A-9f (58 mg, 31%) e I-5A-1a (85 mg, 48%) en forma de sólidos. I-3A-9f: EM IQPA+ (M+1) 375,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,53 (s, 1H), 7,53-7,40 (m, 6H), 7,30 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H). I-5A-1a: EM IQPA+ (M+1) 694,9; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,83 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,56-7,28 (m, 16H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-6A-1a):



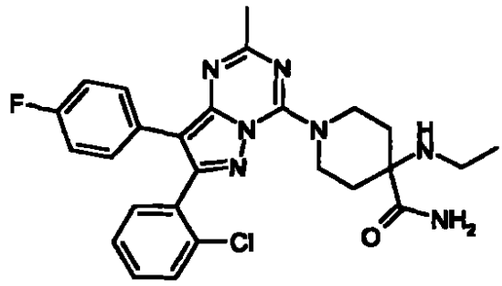
I-6A-1a

Se añadió una solución de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-1A-1e; 0,93 g, 2,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a una solución de amida del ácido 3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1g; 0,55 g, 2,5 mmol) y diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,6 mmol) en DMF (10 ml). Después de agitar durante 2 horas, se retiró el cloruro de metileno a vacío, y la mezcla se extrajo de agua, ajustada a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron a vacío, proporcionando un sólido amarillo. El material se trituró después con cloruro de metileno/metanol, proporcionando I-6A-1a (0,73 g, 62%) en forma de un

sólido incoloro: EM IQPA+ (M+1) 512,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,99 (d, *J*= 4,7 Hz, 1H), 5,42 (d, *J*= 4,7 Hz, 1H), 5,24 (d a, *J*= 9,5 Hz, 1H), 4,81 (d a, *J*= 9,5 Hz, 1H), 4,69 (d a, *J*= 9,5 Hz, 1H), 4,13 (d a, *J*= 9,5 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 1

Preparación de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (1A-1):



1A-1

Se desgasificó (3 x) una mezcla de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-1A-1i; 20 mg, 0,037 mmol) y ácido 4-fluorofenilbórico (7,8 mg, 0,056 mmol) en etanol (1,3 ml), tolueno (1,3 ml) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,3 ml) haciendo vacío, seguido de relleno con gas nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (6 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo de agua con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de un disco de filtro de 0,45 µm y después se concentraron a vacío, proporcionando el producto bruto (50 mg). La purificación en un Chromatotron utilizando 0-3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente proporcionó un aceite amarillo claro, que se cristalizó con dietiléter y se

secó a vacío, proporcionadno 1A-1 (11 mg, 58%) en forma de un sólido incoloro: EM IEP+ (M+1) 508,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,34 (m, 4H), 7,32 (dd, *J*= 8,7, 5,4 Hz, 2H), 6,96 (t, *J*= 8,7 Hz), 4,70-4,58 (m a, 2H), 4,40-4,25 (m a, 2H), 2,51 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20-2,12 (m a, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,10 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

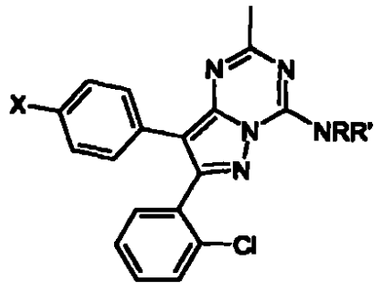
La sal clorhidrato del compuesto 1A-1 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

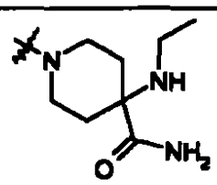
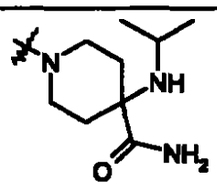
Se añadió HCl 1 M en dietiléter (0,050 ml) a una solución de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (1A-1, 10 mg, 0,020 mmol) en metanol (1 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se concentró a vacío hasta un sólido vidrioso que se trituró después con dietiléter. El precipitado sólido se aisló mediante decantación de la fase éter, se lavó con éter adicional (3 x) y después se secó a vacío, proporcionando la sal clorhidrato de 1A-1 en forma de un sólido blanquecino (10 mg, 90%): EM IQPA+ (M+1) 508,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,35 (m, 4H), 7,31 (dd, *J*= 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,04 (t, *J*= 8,9 Hz), 5,05-4,95 (m a, 2H), 4,35-4,23 (m a, 2H), 3,06 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 2,67-2,59 (m a, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,35 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Los compuestos enumerados en la tabla 1 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 1A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente

en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

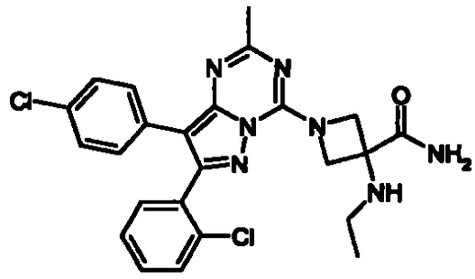
Tabla 1



Nº ejemplo	X	-NRR'	EM (M+H)+
1A-2	Cl		524,4
1A-3	Cl		538,3

Ejemplo 2

Preparación de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (2A-1):



2A-1

Se añadió diisopropiletilamina (0,940 ml, 5,36 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 2,00 g, 5,13 mmol) en DME (30 ml) a 23°C durante 5 minutos. En un matraz separado, se trató una solución de sal clorhidrato de amida del ácido 3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1h; 1,16 g, 5,37 mmol) en agua (10 ml) con diisopropiletilamina (1,90 ml, 10,8 mmol) durante 5 minutos. La solución acuosa se añadió después a la solución de DME durante un periodo de 10 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 28°C. Después de 2 horas, se añadió agua (20 ml) durante 5 minutos, y precipitó un sólido naranja de la reacción. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua adicional y después se secó al aire haciendo un bajo vacío doméstico en la muestra, proporcionando 2A-1 (2,15 g, 84%) en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 496,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,35 (m, 4H), 7,31 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 5,14 (d a, *J*= 8,3 Hz, 1H), 4,77 (d a, *J*= 8,3 Hz, 1H), 4,61 (d a, *J*= 8,3 Hz, 1H), 4,22 (d a, *J*= 8,3 Hz, 1H), 2,54 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,14 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

La sal clorhidrato del compuesto 2A-1 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

Se añadió HCl 1 M en dietiléter (0,20 ml) a una solución de amida del ácido 1-

[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (2A-1; 100 mg, 0,201 mmol) en metanol (2 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se concentró a vacío hasta una espuma. El sólido se trituró en dietiléter/etanol 95/5 (2 ml) y después se agitó durante una noche. El sobrenadante se separó por decantación, los sólidos se aclararon con éter adicional y el sólido aislado se secó a vacío, proporcionando la sal clorhidrato de 2A-1 en forma de un sólido incoloro (98 mg, 91%): EM IEP+ (M+1) 496,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,36 (m, 4H), 7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,22 (c, *J*= 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,38 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

La sal bencenosulfonato del compuesto 2A-1 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

Se filtró una solución de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (2A-1; 0,50 g, 1,01 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a través de un embudo de vidrio sinterizado medio para retirar los sólidos finos suspendidos. La solución se concentró a vacío hasta un aceite naranja, y después se redisolvió en cloruro de metileno (10 ml). Se añadió en porciones ácido bencenosulfónico (153 mg, 0,87 mmol), proporcionando una mezcla verde pálida que se filtró a través de un tapón de algodón, proporcionando una solución incolora. Después de agitar durante una noche, se formó un precipitado. La mezcla se enfrió a 0°C, se agitó durante 1 hora adicional y los sólidos se recogieron en un embudo de vidrio sinterizado, proporcionando, después de secado a vacío, la sal de ácido bencenosulfónico de 2A-1 en forma de un sólido incoloro (515 mg, 90%): EM IEP+ (M+1) 496,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 9H), 7,23 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,5-4,5 (m m a, 4H), 3,18 (c, *J*= 7,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,36

(t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Se volvió a suspender a 75°C durante 16 horas una suspensión de la sal de ácido bencenosulfónico de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (1,20 g, 1,83 mmol) en acetonitrilo (24 ml) y agua (0,62 ml). La mezcla se enfrió y agitó durante 8 horas adicionales a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron en un embudo de vidrio sinterizado, proporcionando después de secar a vacío, la sal de ácido bencenosulfónico de 2A-1 en forma de un sólido incoloro (1,08 mg, 90%).

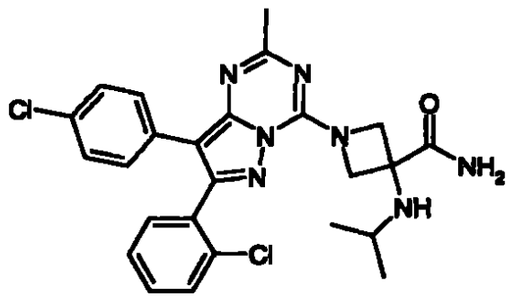
La sal metanosulfonato del compuesto 2A-1 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

Se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico en acetonitrilo (1 M, 0,16 ml) a una suspensión de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilamino-azetidin-3-carboxílico (2A-1; 75 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de agitar durante una noche, el precipitado se recogió en un embudo de vidrio sinterizado (86 mg). Los sólidos se resuspendieron en isopropiléter:agua 20:1 (4 ml) y después se agitaron durante una noche a 60°C. Después de enfriar, el precipitado se recogió en un embudo de vidrio sinterizado y después se secó durante una noche a vacío a 56°C, proporcionando la sal de ácido metanosulfónico de 2A-1 en forma de un sólido incoloro (83 mg, 93%): ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,38 (m, 4H), 7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,23-3,15 (m a, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,37 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 3

Preparación de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-

metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (3A-1):



3A-1

Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,91 mmol) a una mezcla de sal clorhidrato de amida del ácido 3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (I-3A-1c; 72 mg, 0,361 mmol) y 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 102 mg, 0,261 mmol) en cloruro de metileno (1,3 ml). Después de agitar durante 90 minutos, la reacción se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y después se purificaron en una columna Biotage™ Flash 12M utilizando 0-5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente. El sólido resultante se trituró con metanol y después se secó a vacío, proporcionando 3A-1 (104 mg, 78%) en forma de un sólido incoloro: EM IEP+ (M+1) 510,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,47-7,34 (m, 6H), 7,21 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,96 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H), 5,22 (m a, 1H), 4,73 (m a, 2H), 4,18 (m a, 1H), 3,11 (septuplete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,06 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

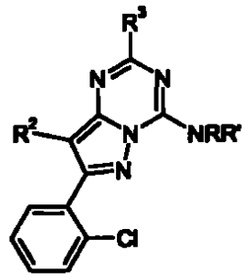
La sal clorhidrato del compuesto 3A-1 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

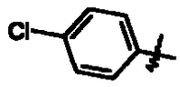
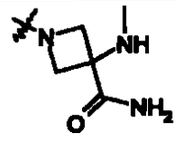
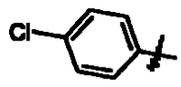
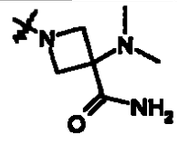
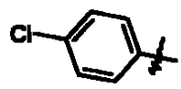
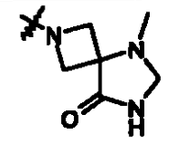
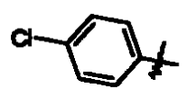
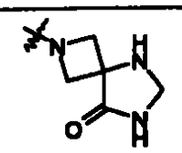
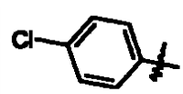
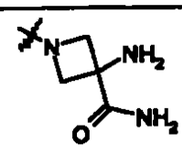
Se añadió HCl 1 M en dietiléter (0,22 ml) a una solución de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-

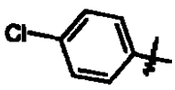
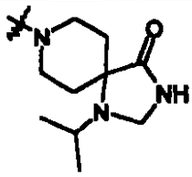
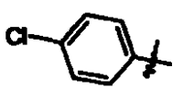
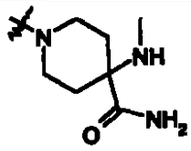
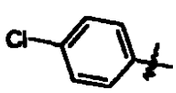
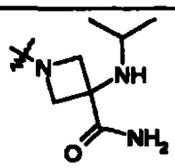
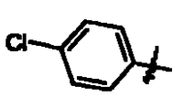
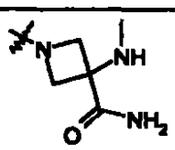
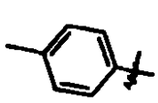
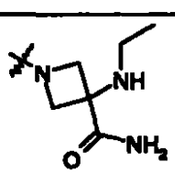
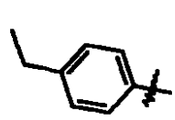
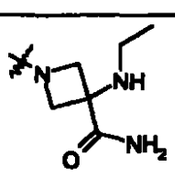
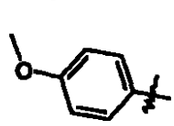
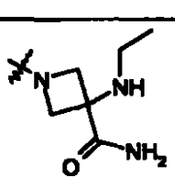
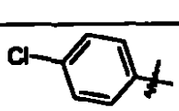
isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (3A-1; 104 mg, 0,204 mmol) en cloruro de metileno (7 ml). Después de agitar durante 10 minutos, empezó a formarse un precipitado. La mezcla se concentró a vacío, proporcionando la sal clorhidrato de 3A-1 en forma de un sólido blanquecino (106 mg, 96%): EM IEP+ (M+1) 510,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,37 (m, 4H), 7,33 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,71 (septuplete, *J*= 6,6 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,36 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 2 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 3A-1 utilizando los compuestos de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

Tabla 2

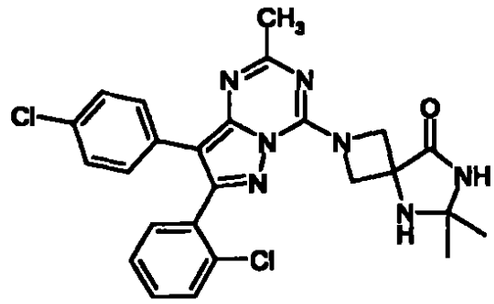


Nº ejemplo	R^2	R^3	-NRR'	EM (M+H)+
3A-2		CH_3		482,1
3A-3		CH_3		496,2
3A-4		CH_3		494,2
3A-5		CH_3		480,1
3A-6		CH_3		468,1

Nº ejemplo	R^2	R^3	-NRR'	EM (M+H)+
3A-7		CH_3		550,2
3A-8		CH_3		510,1
3A-9		H		496,2
3A-10		H		468,0
3A-11		CH_3		476,3
3A-12		CH_3		490,3
3A-13		CH_3		492,2
3A-14		CH_3		448,0

Ejemplo 4

Preparación de 2-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-6,6-dimetil-2,5,7-triazaespiro[3.4]octan-8-ona (4A-1):



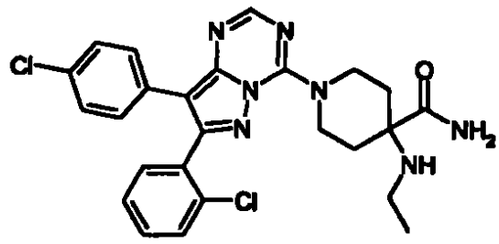
4A-1

Se añadió ácido acético (5 gotas) a una mezcla de amida del ácido 3-amino-1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]azetidin-3-carboxílico (3A-6; 27 mg, 0,057 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,75 ml, 6,1 mmol) en tolueno (1,3 ml). Después de agitar a reflujo durante 18 horas, la reacción se enfrió y se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y después se purificaron en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 0-5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando después de secar a vacío, 4A-1 (16 mg, 55%) en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 508,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 4H), 4,92 (s, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,43 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,19 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 5

Preparación de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (5A-1):



5A-1

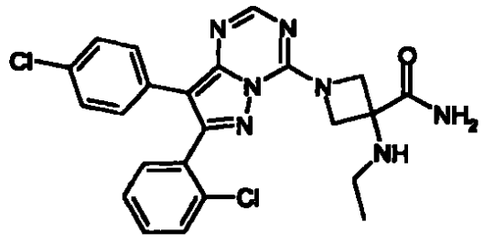
Se añadió diisopropiletilamina (0,032 ml, 0,18 mmol) a una mezcla de amida del ácido 4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-1A-1h; 25 mg, 0,15 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) y después di-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]éter (I-5A-1a; 85 mg, 0,12 mmol) en porciones. Después de agitar durante una noche, la reacción se extrajo de agua con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y después se purificaron en un Chromatotron utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo/ácido acético 8-7/2/0,02 como eluyente. El sólido resultante se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron después con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío, proporcionando 5A-1 (55 mg, 88%) en forma de un sólido: EM IQPA+ (M+1) 510,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14-8,12 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 6H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,30-4,58 (m m a, 2H), 4,45-4,32 (m m a, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 3H).

La sal clorhidrato del compuesto 5A-1 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

Se añadió HCl 1 M en dietiléter (0,10 ml) a una solución de amida del ácido 1-

[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (5A-1; 52 mg, 0,10 mmol) en metanol (1,5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato de 5A-1 en forma de un sólido (46 mg, 83%): EM IEP+ (M+1) 510,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,21 (m, 1H), 7,52-7,32 (m, 6H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,35-4,23 (m a, 2H), 3,05 (c a, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,11 (t a, *J*= 10,8 Hz, 2H), 1,37-1,32 (m, 3H).

Preparación de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (5A-2):

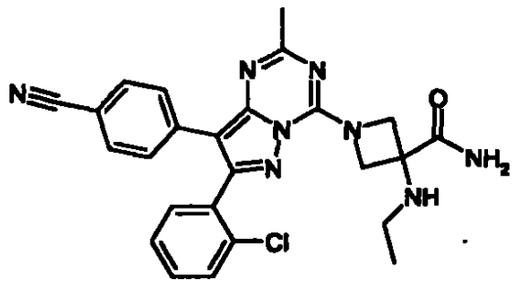


5A-2

Se preparó amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (5A-2) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 5A-1. el compuesto se aisló inicialmente en forma de la base libre y después se convirtió en la correspondiente sal clorhidrato para ensayo: EM IQPA+ (M+1) 482,1.

Ejemplo 6

Preparación de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-cianofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (6A-1):



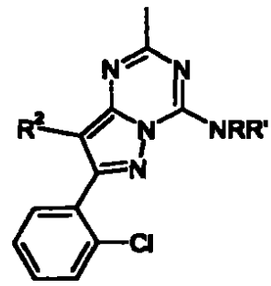
6A-1

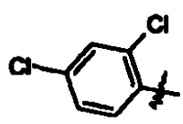
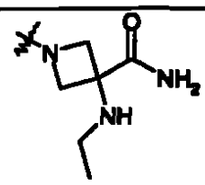
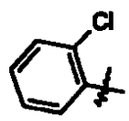
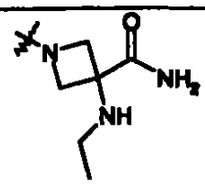
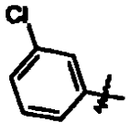
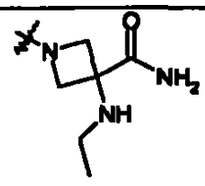
Se purgó con gas nitrógeno una mezcla de amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (*l*-6A-1a; 50 mg, 0,098 mmol) y ácido 4-cianofenilbórico (22 mg, 0,15 mmol) en dioxano (0,8 ml) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,2 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (12,5 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 68°C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo de agua con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron a vacío, proporcionando el producto bruto. La purificación en un Combiflash® utilizando 0,4% de metanol/1% de hidróxido amonio acuoso en cloroformo como eluyente proporcionó 6A-1 (23 mg, 48%) en forma de un sólido: EM IEP+ (M+1) 487,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,01 (d, *J*= 4,6 Hz, 1H), 5,39 (d, *J*= 4,6 Hz, 1H), 5,30 (d a, *J*= 9,5 Hz, 1H), 4,80 (d a, *J*= 8,7 Hz, 1H), 4,73 (d a, *J*= 9,5 Hz, 1H), 4,18 (d a, *J*= 8,7 Hz, 1H), 2,64 (t, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,17 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 3 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 6A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para

otros intermedios. Para la preparación del compuesto 6A-4, el acoplamiento mediado por Pd se realizó durante una noche en dimetoxietano utilizando complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II)-diclorometano como catalizador.

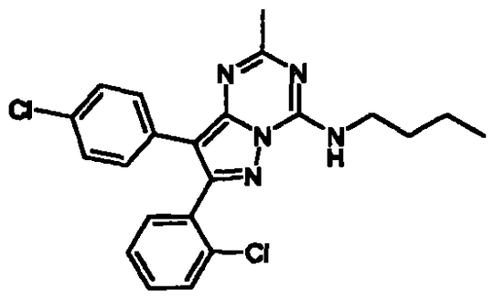
Tabla 3



Nº ejemplo	R^2	-NRR'	EM (M+H)+
6A-2			532,0
6A-3			496,1
6A-4			496,1

Ejemplo 7

Preparación de butil-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]amina (7A-1):

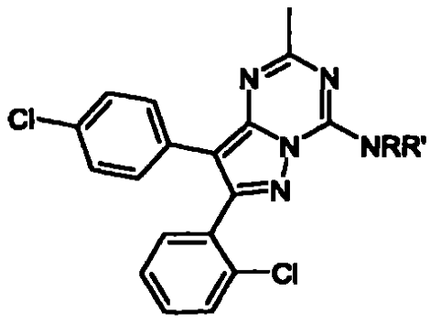


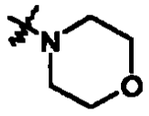
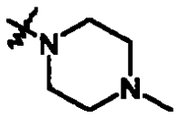
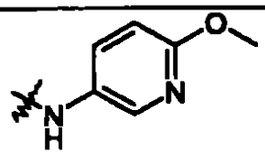
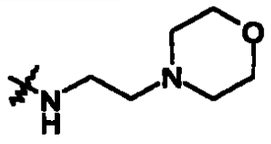
7A-1

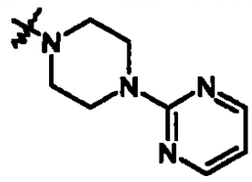
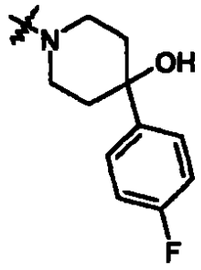
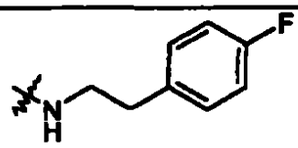
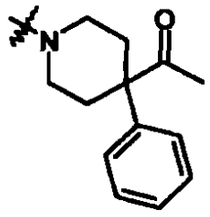
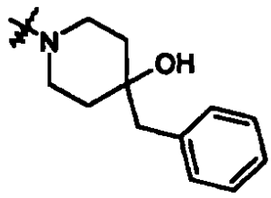
Se añadió una solución de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 54 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,3 ml) a una mezcla de butilamina (0,17 ml, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,21 mmol) en DMF (0,75 ml). Después de agitar durante 40 horas, la reacción se trató gota a gota con agua, hasta que se formó un precipitado. Después de varias horas más de agitación, el sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y después se lavó con agua y una pequeña cantidad de alcohol isopropílico, proporcionando 7A-1 (46 mg, 77%) en forma de un sólido: EM IQPA (M+1) 426,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,30 (m, 6H), 7,22-7,18 (m, 2H), 3,63 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,70 (quintete, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,44 (sextuplete, *J*= 7,5 Hz, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 4 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 7A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

Tabla 4

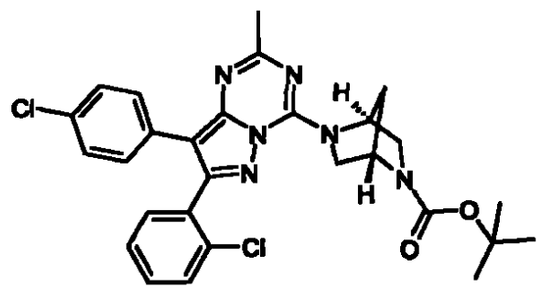


Nº ejemplo	-NRR'	EM (M+H)+
7A-2		440,1
7A-3		453,1
7A-4		477,1
7A-5		483,1

Nº ejemplo	-NRR'	EM (M+H)+
7A-6		517,4
7A-7		548,1
7A-8		492,4
7A-9		556,2
7A-10		544,5

Ejemplo 8

Preparación de éster terc-butílico del ácido (1S,4S)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (8A-1):

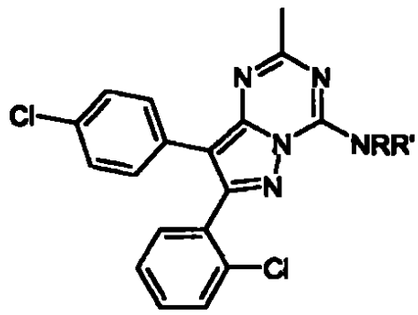


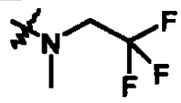
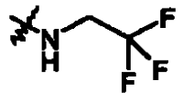
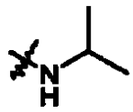
8A-1

Se añadió 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 135 mg, 0,35 mmol) en porciones a una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (78 mg, 0,40 mmol) y diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,52 mmol en cloruro de metileno (2,5 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró a vacío a la mitad de su volumen, y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12M utilizando 0-3% de acetato de etilo en cloruro de metileno, proporcionando 8A-1 (200 mg, cuantitativo) en forma de un sólido: EM IQPA+ (M+1) 551,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,34 (m, 4H), 7,32 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 4,60 (s a, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10-1,99 (m a, 2H), 1,50-1,40 (m, 9H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 5 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 8A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

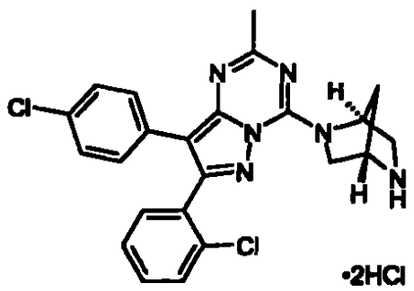
Tabla 5



Nº ejemplo	-NRR'	EM (M+H)+
8A-2		466,4
8A-3		452,0
8A-4		412,1

Ejemplo 9

Preparación de sal clorhidrato de 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (9A-1):

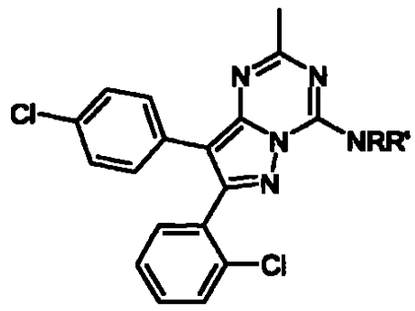


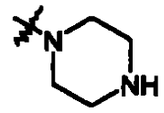
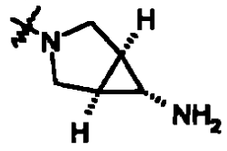
9A-1

Se añadió HCl 1 M en dietiléter (1,8 ml, 1,8 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (1*S*,4*S*)-5-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (8A-1; 200 mg, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) y metanol (3 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró a vacío y después se trituró con dietiléter, proporcionando 9A-1 (180 mg, 96%) en forma de un sólido: EM IEP+ (M+1) 451,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,36 (m, 4H), 7,32 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,68 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J*= 10,8, 1,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,41 (d a, *J*= 11,2 Hz, 1H), 2,18 (d, *J*= 11,2 Hz, 1H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 6 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 9A-1 utilizando materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

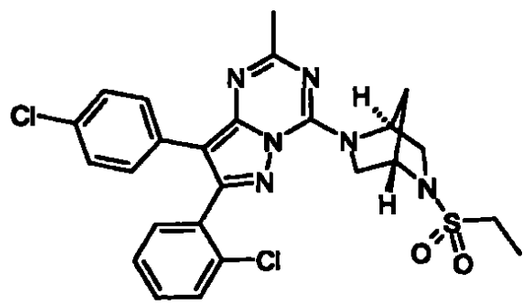
Tabla 6



Nº ejemplo	-NRR'	EM (M+H)+
9A-2		439,2
9A-3		451,3

Ejemplo 10

Preparación de (1S,4S)-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metil-4-[5-(etano-sulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (10A-1):



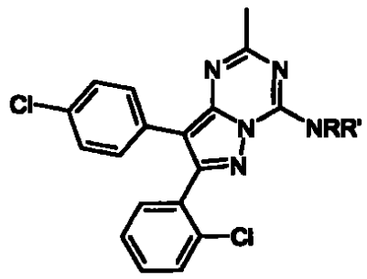
10A-1

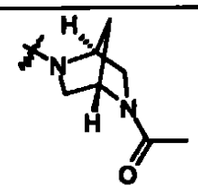
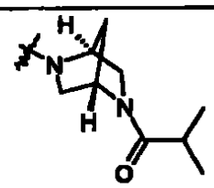
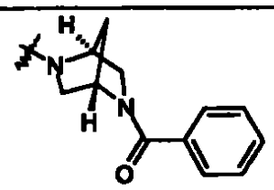
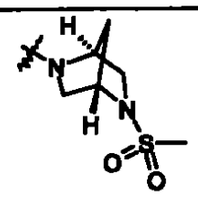
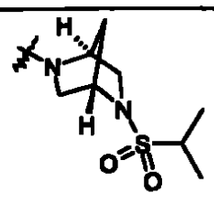
Se añadió diisopropiletilamina (0,028 ml, 0,16 mmol) a una suspensión de sal clorhidrato de (1*S*,4*S*)-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-

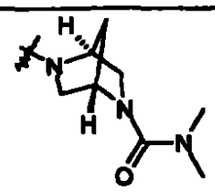
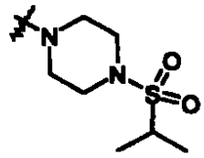
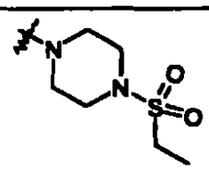
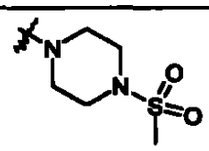
il)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (9A-1; 24,3 mg, 0,0463 mmol) en cloruro de metileno (1 ml), seguida de una solución 0,56 M de cloruro de etanosulfonilo en cloruro de metileno (0,1 ml, 0,056 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se cargó directamente y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 0-20% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando 10A-1 (18 mg, 72%) en forma de un sólido: EM IEP+ (M+1) 543,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,36 (m, 4H), 7,32 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 4,58 (s a, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,11 (c, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,21 (m a, 2H), 1,30 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 7 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 10A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos 10A-9 y 10A-10 se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

Tabla 7

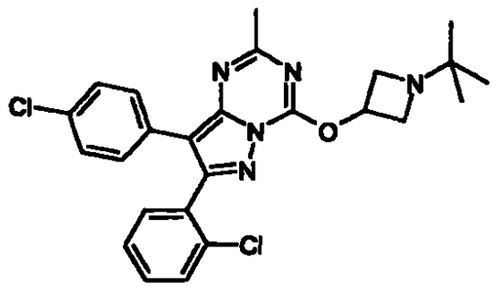


Nº ejemplo	-NRR'	EM· (M+H)+
10A-2		493,4
10A-3		521,4
10A-4		555,4
10A-5		529,3
10A-6		557,3

Nº ejemplo	-NRR'	EM (M+H)+
10A-7		543,3
10A-8		545,4
10A-9		531,4
10A-10		517,4

Ejemplo 11

Preparación de 4-(1-terc-butilazetidin-3-iloxi)-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (11A-1):



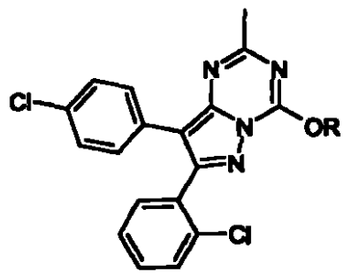
11A-1

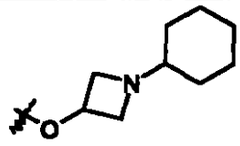
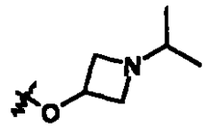
Se añadió 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-

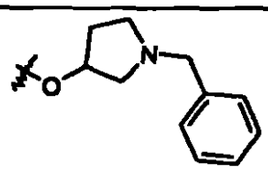
a][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 39 mg, 0,10 mmol) en porciones a una solución de 1-*terc*-butilazetidin-3-ol (19 mg, 0,15 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (11 mg, 0,10 mmol) y diisopropiletilamina (0,026 ml, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar durante 2 días, la reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 20-40% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando 11A-1 (25 mg, 52%) en forma de un sólido: EM IQPA+ (M+1) 482,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52-7,42 (m, 4H), 7,39 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 5,58 (quintete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 8 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 11A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están comercialmente disponibles, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

Tabla 8

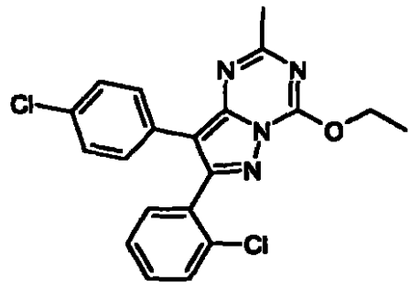


Nº ejemplo	-OR	EM (M+H)+
11A-2		508,4
11A-3		468,4

Nº ejemplo	-OR	EM (M+H)+
11A-4		530,2

Ejemplo 12

Preparación de 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-etoxi-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (12A-1):

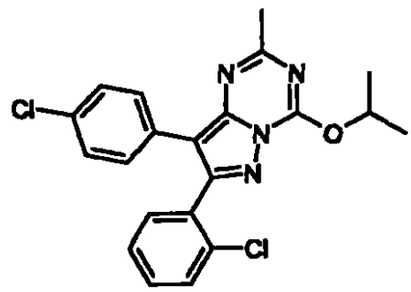


12A-1

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite, 2 mg, 0,05 mmol) en porciones a una solución de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 20 mg, 0,051 mmol) en etanol (1 ml). Después de agitar durante 6 horas, la reacción se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en cloruro de metileno, se filtró a través de un disco de 0,45 µm y después se concentró, proporcionando 12A-1 (18 mg, 88%) en forma de un sólido: EM IQPA+ (M+1) 399,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,50-7,37 (m, 6H), 7,24 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,80 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,57 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 13

Preparación de 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-isopropoxi-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (13A-1):

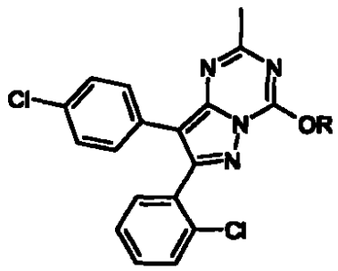


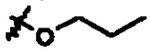
13A-1

Se añadió $NaHCO_3$ sólido (129 mg, 1,5 mmol) a una suspensión de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 150 mg, 0,384 mmol) en isopropanol (5 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. Después de enfriar, los sólidos suspendidos (150 mg) se recogieron mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío, proporcionando un sólido (95 mg). Los sólidos suspendidos se extrajeron de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron a vacío, proporcionando un sólido. Los sólidos combinados se purificaron después en una columna Biotage™ Flash 12M utilizando 0-10% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando 13A-1 (91 mg, 60%) en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 413,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,50-7,34 (m, 6H), 7,24 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,73 (septuplete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 9 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 13A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están comercialmente disponibles, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica o se prepararon de manera análoga a las rutas descrias anteriormente para otros intermedios.

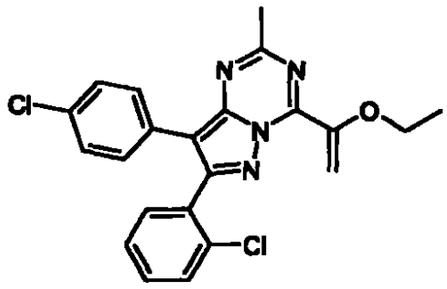
Tabla 9



Nº ejemplo	-OR	EM (M+H)+
13A-2		413,4
13A-3		427,4

Ejemplo 14

Preparación de 7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-4-(1-etoxivinil)-2-metilpirazolo-[1,5-a][1,3,5]triazina (14A-1):



14A-1

Se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (130 mg, 0,36 mmol) en DMF (1,5 ml) a una mezcla de 4-cloro-7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (I-2A-1b; 100 mg, 0,257 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol) en DMF (0,8 ml). La reacción se desgasificó (3 x) haciendo vacío y rellenando con nitrógeno. Después de calentar a 100ºC durante 1 hora en atmósfera de

nitrógeno, la reacción se enfrió y después se extrajo de agua con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera semisaturada y después salmuera. Después de secar ($MgSO_4$), la mezcla se concentró a vacío, y se purificó en una columna Biotage™ Flash 12M utilizando 10% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando el producto 14A-1 en forma de un sólido (53 mg, 49%): EM IQPA+ (M+1) 425,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,38 (m, 6H), 7,27 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,20 (d, *J*= 3,3 Hz, 1H), 5,19 (d, *J*= 3,3 Hz, 1H), 4,05 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,45 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

ENSAYO FARMACOLÓGICO

La utilidad de los compuestos de la presente invención en la práctica de la presente invención puede evidenciarse mediante la actividad en al menos uno de los protocolos descritos a continuación en la presente memoria. Se utilizan los siguientes acrónimos en los protocolos descritos a continuación.

BSA – seroalbúmina bovina

DMSO – dimetisulfóxido

EDTA – ácido etilendiaminotetraacético

PBS – solución salina tamponada con fosfato

EGTA – ácido etilenglicol-bis(β-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético

GDP – difosfato de guanosina

sc – subcutáneo

po – oral

ip – intraperitoneal

icv – intracerebroventricular

iv – intravenoso

[^{3}H]-SR141716A – clorhidrato de *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida radiomarcada disponible en Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[^{3}H]CP-55940 – 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)-ciclohexil]fenol radiomarcado disponible en NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251 – *N*-(piperidin-1-il)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-yodofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida disponible en Tocris™, Ellisville, MO.

Todos los compuestos enumerados en la sección de ejemplos anterior se ensayaron en el ensayo de unión al receptor CB-1 siguiente. Los compuestos proporcionaron un intervalo de actividades de unión de 0,1 nM a 590 nM. Aquellos compuestos con una actividad < 20 nM se ensayaron después en el ensayo de unión a GTPγ[^{35}S] CB-1 y el ensayo de unión a CB-2 descritos a continuación en la sección de ensayos de unión biológica. Los compuestos seleccionados se ensayaron después *in vivo* utilizando uno o más de los ensayos funcionales descritos en la sección de ensayos funcionales biológicos siguiente.

Ensayos biológicos in vitro

Se describen sistemas de bioensayo para determinar las propiedades de unión a CB-1 y CB-2 y la actividad farmacológica de los ligandos de receptor de cannabinoides por Roger G. Pertwee en "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) y en el documento WO 92/02640 (solicitud de patente de EE.UU. nº 07/564.075, presentada el 8 de agosto de 1990, incorporada a la presente memoria como referencia).

Los siguientes ensayos se diseñaron para detectar compuestos que inhiben la

unión de [^{3}H] SR141716A (ligando selectivo de CB-1 radiomarcado) y [^{3}H] 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)ciclohexil]fenol ([^{3}H] CP-55940; ligando de CB-1/CB-2 radiomarcado) a sus respectivos receptores.

Protocolo de unión al receptor CB-1 de rata

Se cortaron en pedazos cerebros PelFreeze (disponibles en Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) y se dispusieron en tampón de preparación de tejidos (Tris HCl 5 mM, pH= 7,4 y EDTA 2 mM), se sometieron a Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado se centrifugó después a 1.000 x g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C. El sedimento se resuspendió después en 25 ml de TME (Tris 25 nM, pH= 7,4, $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro utilizado. Se realizó un ensayo de proteína y se añadieron 200 µl de tejido por un total de 20 µg al ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (0,5% de BSA, 10% de DMSO y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^{3}H] SR141716A en un tampón de ligando (0,5% de BSA más TME) y se añadieron 25 µl a la placa. Se utilizó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y después se añadieron 200 µl de tejido de cerebro de rata a la concentración apropiada a la placa. Las placas se cubrieron y se dispusieron en un incubador a 20°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón de parada (5% de BSA más TME) a la placa de reacción. Las placas se recogieron después mediante Skatron sobre placas de filtro GF/B preempapadas en BSA (5 mg/ml) más TME. Se lavó cada filtro dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Por la mañana, los filtros se contaron en un

contador Wallac Betaplate™ (disponible en PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Protocolo de unión a receptor CB-1 humano

Se recogieron células de riñón embriónico humano 293 (HEK 293) transfectadas con ADNc del receptor CB-1 (obtenido de la Dra. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) en tampón de homogeneización (EDTA 10 mM, EGTA 10 mM, bicarbonato de sodio 10 mM, inhibidores de proteasa; pH= 7,4), y se homogeneizaron con un homogeneizador Dounce. El homogeneizado se centrifugó después a 1.000 x g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 25.000 x g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió después en 10 ml de tampón de homogeneización y se volvió a centrifugar a 25.000 x g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento final se resuspendió en 1 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH= 7,4) que contenía $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 1 mM). Se realizó un ensayo de proteína y se añadieron 200 µl de tejido por un total de 20 µg al ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (0,5% de BSA, 10% de DMSO y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^{3}H] SR141716A en un tampón de ligando (0,5% de BSA más TME) y se añadieron 25 µl a la placa. Las placas se cubrieron y se dispusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón de parada (5% de BSA más TME) a la placa de reacción. Las placas se recogieron después mediante Skatron sobre placas de filtro GF/B preempapadas con BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Por la mañana, los filtros se contaron en un contador Wallac Betaplate™ (disponible en PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Protocolo de unión a receptor CB-2

Se recogieron células de ovario de hámster chino K1 (CHO-K1) transfectadas con ADNc de CB-2 (obtenido de la Dra. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) en tampón de preparación de tejido (tampón Tris-HCl 5 mM (pH= 7,4) que contiene EDTA 2 mM), se sometieron a Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado se centrifugó después a 1.000 x g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C. El sedimento se resuspendió después en 25 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH= 7,4) que contenía $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro utilizado. Se realizó un ensayo de proteína y se añadieron 200 µl de tejido por un total de 10 µg al ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (0,5% de BSA, 10% de DMSO y 80,5% de TME) y después se añadieron 25 µl a la placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^{3}H] CP-55940 en un tampón de ligando (0,5% de BSA y 99,5% de TME) y después se añadieron 25 µl a cada pocillo a una concentración de 1 nM. Se utilizó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y se añadieron 200 µl de tejido a la concentración apropiada a la placa. Las placas se cubrieron y se dispusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón de parada (5% de BSA más TME) a la placa de reacción. Las placas se recogieron después con formato Skatron sobre placas de filtro GF/B preempapadas en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Los filtros se contaron después en el contador Wallac Betaplate™.

Ensayo de unión a GTPγ[^{35}S] CB-1

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 transfectadas de forma estable con ADNc del receptor CB-1 humano. Las membranas se prepararon a partir de células como se describe por Bass *et al.* en "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists", Molecular Pharmacology, 50, 709-715 (1996). Los ensayos de unión a GTPγ[^{35}S] se realizaron en formato FlashPlate™ de 96 pocillos por duplicado utilizando GTPγ[^{35}S] 100 pM y 10 µg de membrana por pocillo en tampón de ensayo compuesto por Tris HCl 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 3 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 20 mM, NaCl 100 mM, GDP 30 µM, seroalbúmina bovina al 0,1% y los siguientes inhibidores de proteasa: bacitracina 100 µg/ml, benzamidina 100 µg/ml, aprotinina 5 µg/ml, leupeptina 5 µg/ml. La mezcla de ensayo se incubó después con concentraciones crecientes de antagonista (10^{-10} M a 10^{-5} M) durante 10 minutos y se expuso al agonista de cannabinoides CP-55940 (10 µM). Los ensayos se realizaron a 30ºC durante 1 hora. Las FlashPlate™ se centrifugaron después a 2000 x g durante 10 minutos. Se cuantificó después la estimulación de la unión a GTPγ[^{35}S] utilizando un Wallac Microbeta. Los cálculos de CE_{50} se realizaron utilizando Prism™ de GraphPad.

Se midió el agonismo inverso en ausencia de agonista.

Protocolo de ensayo funcional de CB-1 basado en FLIPR

Se utilizaron para este ensayo células CHO-K1 cotransfectadas con ADNc del receptor CB-1 humano (obtenido de la Dra. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) y la proteína G promiscua G16. Las células se sembraron 48 horas antes a 12500 células por pocillo en placas de ensayo negras transparentes de 384 pocillos recubiertas de colágeno. Las células se incubaron durante 1 hora con Fluo-4 AM 4 µM (Molecular Probes) en DMEM (Gibco) que contenía probenicida 2,5 mM y ácido plurónico (0,04%). Las placas se lavaron después 3 veces con solución salina

tamponada con HEPES (que contiene probenicida 2,5 mM) para eliminar el tinte en exceso. Después de 20 minutos, las placas se añadieron individualmente al FLIPR y los niveles de fluorescencia se controlaron continuamente durante un periodo de 80 segundos. Se realizaron adiciones de compuesto simultáneamente a los 384 pocillos después de 20 segundos de línea base. Los ensayos se realizaron por triplicado y se generaron curvas de concentración-respuesta de 6 puntos. Los compuestos antagonistas se expusieron posteriormente a WIN 55.212-2 3 μM (agonista). Los datos se analizaron utilizando Graph Pad Prism.

Detección de agonistas inversos

Se utilizó el siguiente protocolo de ensayo de AMP cíclico utilizando células intactas para determinar la actividad agonista inversa.

Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de siembra de 10.000-14.000 células por pocillo a una concentración de 100 μl por pocillo. Las placas se incubaron durante 24 horas en un incubador a 37°C. Los medios se eliminaron y se añadieron medios carentes de suero (100 μl). Las placas se incubaron después durante 18 horas a 37°C.

Se añadió medio exento de suero que contenía IBMX 1 mM a cada pocillo, seguido de 10 μl de compuesto de ensayo (solución madre 1:10 (compuesto 25 mM en DMSO) en 50% de DMSO/PBS) diluido 10 veces en PBS con 0,1% de BSA. Después de incubar durante 20 minutos a 37°C, se añadió forscolina 2 μM y después se incubó durante 20 minutos adicionales a 37°C. Los medios se eliminaron, se añadieron 100 μl de HCl 0,01 N y después se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el lisado celular (75 μl) junto con 25 μl de tampón de ensayo (suministrado por el kit de ensayo de AMPc FlashPlate™ disponible en NEN Life Science Products,

Boston, MA) a una Flashplate. Se añadieron patrones de AMPc y trazador de AMPc siguiendo el protocolo del kit. Se incubó después la Flashplate durante 18 horas a 4°C. El contenido de los pocillos se aspiró y se contó en un contador de centelleo.

Ensayos biológicos in vivo

Se ha mostrado que los agonistas de cannabinoides tales como Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC) y CP-55940 afectan a cuatro comportamientos característicos en ratones, colectivamente conocidos como la tétrada. Para una descripción de estos comportamientos véanse: Smith, P.B., *et al.*, en "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice", J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 219-227 (1994) y Wiley, J. *et al.* en "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats", Eur. J. Pharmacol., 276(1-2), 49-54 (1995). La inversión de estas actividades en los ensayos de actividad locomotora, catalepsia, hipotermia y placa caliente descritos a continuación proporciona un examen para la actividad *in vivo* de antagonistas de CB-1.

Todos los datos se presentan como % de inversión partiendo del agonista solo utilizando la siguiente fórmula: (CP/agonista – vehículo/agonista) / (vehículo/vehículo – vehículo/agonista). Los números negativos indican una potenciación de la actividad agonista o actividad no antagonista. Los números positivos indican una inversión de la actividad para ese ensayo particular.

Actividad locomotora

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 6; 17-19 g; Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) con compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron a CP-55940 (sc). Veinticinco minutos después de la

inyección de agonista, los ratones se dispusieron en jaulas acrílicas transparentes (431,8 cm x 20,9 cm x 20,3 cm) que contenían virutas de madera limpias. Se permitió a los sujetos explorar los alrededores durante un total de aproximadamente 5 minutos y se registró la actividad mediante detectores de movimiento infrarrojos (disponibles en Coulbourn Instruments™, Allentown, PA) que se dispusieron en la parte superior de las jaulas. Los datos se recogieron informáticamente y se expresaron como "unidades de movimiento".

Catalepsia

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 6, 17-19 g a la llegada) con compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron a CP-55940 (sc). Noventa minutos después de la inyección, los ratones se dispusieron en un anillo de acero de 6,5 cm unido a un soporte de anillo a una altura de aproximadamente 30,48 cm. El anillo se montó en una orientación horizontal y el ratón se suspendió en el hueco del anillo con las patas delanteras y traseras agarrando el perímetro. Se registró la duración en que el ratón permaneció completamente inmóvil (excepto por movimientos respiratorios) durante un periodo de 3 minutos.

Los datos se presentaron en forma de porcentaje de la tasa de inmovilidad. La tasa se calculó dividiendo el número de segundos que el ratón pemanece inmóvil entre el tiempo total del periodo de observación y multiplicando el resultado por 100. Se calculó después el porcentaje de inversión del agonista.

Hipotermia

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 5, 17-19 g a la llegada) con compuestos de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron al

agonista de cannabinoides CP-55940 (sc). Sesenta y cinco minutos después de la inyección de agonista, se tomaron las temperaturas corporales rectales. Esto se realizó insertando una pequeña sonda termostática aproximadamente 2-2,5 cm en el recto. Las temperaturas se registraron a la décima de grado más cercana.

Placa caliente

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 7, 17-19 g a la llegada) con compuestos de ensyo (sc, po, ip o iv). Quince minutos después, se expusieron los ratones a un agonista de cannabinoide CP-55940 (sc). Cuarenta y cinco minutos más tarde, se ensayó en cada ratón la inversión de la analgesia utilizando un medidor de placa caliente estándar (Columbus Instruments). La placa caliente era de 25,4 cm x 25,4 cm x 1,91 cm, con una pared acrílica transparente alrededor. Se registró la latencia de golpeo, lamida o sacudida de las patas traseras o salto de la plataforma a la décima de segundo más cercana. El cronómetro se activó por el experimentador, y cada ensayo tenía un corte de 40 segundos. Los datos se presentaron en forma de porcentaje de inversión de la analgesia inducida por el agonista.

Ingesta de alimento

Se utilizó el siguiente examen para evaluar la eficacia de los compuestos de ensayo para inhibir la ingesta de alimento en ratas Sprague-Dawley después de una noche de ayuno.

Se obtuvieron ratas macho Sprague-Dawley de Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Las ratas se albergaron individualmente y se alimentaron con pienso en polvo. Se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y recibieron alimento y agua a voluntad. Los animales se aclimataron al animalario durante un

periodo de una semana antes de realizar el ensayo. El ensayo se completó durante la porción iluminada del ciclo.

Para realizar el examen de eficacia de la ingesta de alimento, las ratas se transfirieron a jaulas de ensayo individuales sin alimento la tarde antes del ensayo, y las ratas se sometieron a ayuno durante la noche. Después de la noche de ayuno, se dosificó a las ratas la mañana siguiente el vehículo o compuestos de ensayo. Se dosificó un antagonista conocido (3 mg/kg) como control positivo, y un grupo de control recibió vehículo solo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosificaron a intervalos entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo estándar era 0,5% (p/v) de metilcelulosa en agua y la vía de administración estándar era oral. Sin embargo, se utilizaron diferentes vehículos y vías de administración para acomodar diversos compuestos cuando fue necesario. Se proporcionó alimento a las ratas 30 minutos después de dosificar, y se inició el sistema de ingesta de alimento automatizado Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). Se registró continuamente la ingesta de alimento individual de las ratas a intervalos de 10 minutos durante un periodo de 2 horas. Cuando fue necesario, la ingesta de alimento se registró manualmente utilizando una balanza electrónica; el alimento se pesó cada 30 minutos después de proporcionar el alimento hasta cuatro horas después de proporcionar el alimento. Se determinó la eficacia del compuesto comparando el patrón de ingesta de alimento de ratas tratadas con compuesto con las tratadas con vehículo y control positivo estándar.

Ingestión de alcohol

El siguiente protoloco evalúa los efectos de la ingesta de alcohol en ratas hembra aficionadas al alcohol (P) (criadas en la Universidad de Indiana) con un extenso historial bebedor. Las siguientes referencias proporcionan descripciones detalladas de

las ratas P: Li, T.-K., *et al.*, "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" en Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds. McClearn C.E., Deitrich, R.A. y Erwin V.G.), Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L., *et al.*, "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference" Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, Nueva York, 537-544 (1977); y Lumeng, L. *et al.* "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats", Pharmacol. Biochem. Behav., 16, 125-130 (1982).

Se proporcionó a ratas hembra 2 horas de acceso a alcohol (10% v/v y agua, elección de 2 botellas) diariamente al inicio del ciclo de oscuridad. Las ratas se mantuvieron en un ciclo inverso para facilitar las interacciones del experimentador. Los animales se asignaron inicialmente a cuatro grupos igualados para la ingesta de alcohol: grupo 1- vehículo (n= 8); grupo 2 – control positivo (por ejemplo 5,6 mg/kg de AM251; n= 8); grupo 3 – compuesto de ensayo a dosis baja (n= 8); y grupo 4 – dosis alta de compuesto de ensayo (n= 8). Los compuestos de ensayo se mezclaron generalmente en un vehículo de 30% (p/v) de β-ciclodextrina en agua destilada a un volumen de 1-2 ml/kg. Las inyecciones de vehículo se administraron a los cuatro grupos durante los primeros dos días del experimetno. Esto fue seguido por 2 días de inyecciones de fármaco (a los grupos apropiados) y un día final de inyecciones de vehículo. Los días de inyección de fármaco, los fármacos se administraron sc 30 minutos antes de un periodo de acceso al alcohol de 2 horas. Se midió la ingesta de alcohol para todos los animales durante el periodo de ensayo y se realizó una comparación entre animales tratados con fármaco y vehículo para determinar los efectos de los compuestos sobre el comportamiento de bebida de alcohol.

Se realizaron estudios de bebida adicionales utilizando ratones hembra C57Bl/6

(Charles River). Diversos estudios han mostrado que esta cepa de ratones consumirá fácilmente alcohol, requiriendo poca o ninguna manipulación (Middaugh *et al.*, "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175-183, 1999; Le *et al.*, "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

Para los fines de los inventores, se albergaron individualmente los ratones tras su llegada (17-19 g) y se les permitió acceso ilimitado a pienso para ratas en polvo, agua y una solución de alcohol al 10% (p/v). Después de 2-3 semanas de acceso ilimitado, se restringió el agua durante 20 horas y se restringió el alcohol a sólo 2 horas de acceso diario. Esto se realizó de manera que el periodo de acceso fuese las dos últimas horas de la parte oscura del ciclo de luz.

Una vez se estabilizó el comportamiento de bebida, empezó el ensayo. Los ratones se consideraron estables cuando el consumo medio de alcohol durante 3 días era ± 20% de la media durante los 3 días. El día 1 del ensayo consistió en que todos los ratones recibieron inyección de vehículo (sc o ip). De 30 a 120 minutos después de la inyección, se dio acceso a alcohol y agua. Se calculó el consumo de alcohol para ese día (g/kg) y los grupos se asignaron (n= 7-10) de modo que todos los grupos tuvieran una ingesta de alcohol equivalente. Los días 2 y 3, se inyectó a los ratones vehículo o compuesto de ensayo y se siguió el mismo protocolo que el día anterior. El día 4 fue de evacuación y no se administraron inyecciones. Los datos se analizaron utilizando medidas ANOVA repetidas. Se comparó el cambio en el consumo de agua o alcohol con el vehículo para cada día del ensayo. Los resultados positivos se interpretarían como que un compuesto era capaz de reducir significativamente el consumo de alcohol sin tener efecto sobre el agua.

Consumo de oxígeno

Procedimientos:

Se mide el consumo de oxígeno corporal total utilizando un calorímetro indirecto (Oxymax de Columbus Instruments, Columbus, OH) en ratas macho Sprague Dawley (si se utiliza otra cepa de rata o ratas hembra, se especificará). Se disponen las ratas (300-380 g de peso corporal) en las cámaras del calorímetro y las cámaras se disponen en controladores de actividad. Estos estudios se realizan durante el ciclo de luz. Antes de la medida del consumo de oxígeno, las ratas se alimentan con pienso estándar a voluntad. Durante la medida del consumo de oxígeno, no está disponible alimento. Se miden el consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria basales pre-dosis cada 10 minutos durante 2,5 a 3 horas. Al final del periodo basal de pre-dosificación, las cámaras se abren y se administra a los animales una dosis única de compuesto (el intervalo de dosis habitual es de 0,001 a 10 mg/kg) mediante sonda esofágica oral (u otra vía de administración como se especifica, concretamente sc, ip, iv). Los fármacos se preparan en metilcelulosa, agua u otro vehículo especificado (los ejemplos incluyen PEG400, 30% de betaciclodextrano y propilenglicol). Se miden el consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria cada 10 minutos durante 1-6 horas adicionales después de la dosificación.

El software del calorímetro Oxymax calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) basado en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en el contenido de oxígeno en los puertos de entrada y salida. Los controladores de actividad tienen 15 rayos de luz infrarroja separados 2,54 cm de cada eje, la actividad ambulatoria se registra cuando se rompen dos rayos consecutivos y los resultados se registran como cuentas.

Se calcula el consumo de oxígeno en reposo, durante la pre- y post-dosificación, promediando los valores de consumo de O_2 de 10 minutos, excluyendo los periodos de alta actividad ambulatoria (conteo de actividad ambulatoria > 100) y excluyendo los 5 primeros valores del periodo pre-dosificación y el primer valor del periodo post-dosificación. Se reseña el cambio en el consumo de oxígeno como un porcentaje, y se calcula dividiendo el consumo de oxígeno durante el reposo después de la dosificación entre el consumo de oxígeno antes de la pre-dosificación x 100. Los experimentos se realizarán típicamente con n= 4-6 ratas, y los resultados se reseñan como media ± error típico de la media.

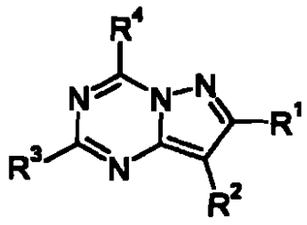
Interpretación;

Un aumento del consumo de oxígeno de >10% se considera un resultado positivo. Históricamente, las ratas tratadas con vehículo no tienen cambios en el consumo de oxígeno respecto al valor basal de la pre-dosis.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

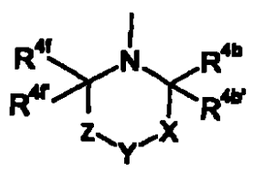
R^1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

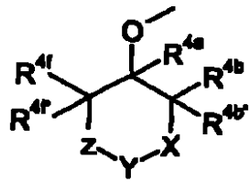
R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



IA



IB

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$,R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6),

aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -$NR^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, -CH_2CH_2- o -$C(R^{4e})(R^{4e'})$-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros

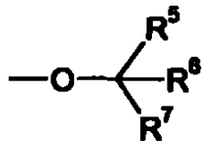
y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es un alquilo (C_1-C_4)- opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

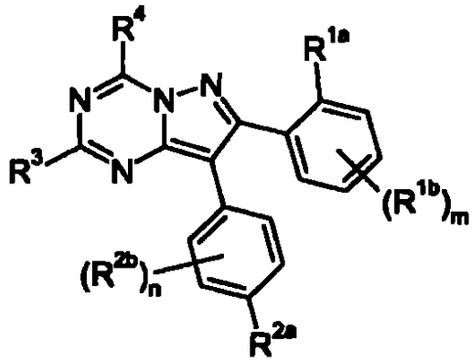
o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes; o

(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado,

estando dicho resto opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que R^4 no es n-butilamina o dietilamina cuando R^1 sea fenilo, *o*-tolilo o *p*-metoxifenilo, y R^2 sea fenilo o *m*-tolilo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.

2. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

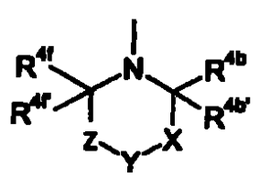
en la que

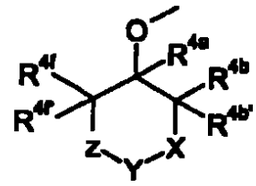
cada R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} es independientemente halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o ciano;

cada n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4); y R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)





IA IB

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo,

heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo carbocíclico, el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

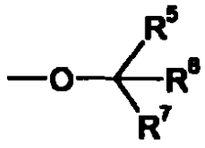
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6),

alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquilo (C_1-C_4)-, alquilo (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquilo (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquilo (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes;

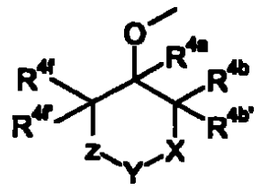
(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un

cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado, estando opcionalmente sustituido el resto con uno o más sustituyentes; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, di(alquil (C_1-C_6))aminoalquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado, estando opcionalmente sustituido dicho resto químico con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo de fórmula (IB)



IB

en la que R^{4a} es como se define en la reivindicación 1;

R^{4b} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil

(C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

$R^{4b'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, -CH_2CH_2- o -$C(R^{4c})(R^{4c'})$-, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6

miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

Y es -$NR^{4d''}$-, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-

C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocílico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

R^{4f} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente

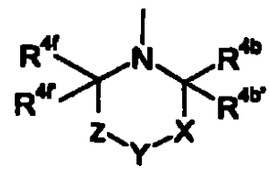
saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes; y

R^{4f} es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R^4 es un grupo que tiene fórmula (IA)



IA

en la que

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6

miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -$NR^{4d''}$-, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, -CH_2CH_2- o -$C(R^{4e})(R^{4e'})$-, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando

opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

5. El compuesto de la reivindicación 3 ó 4, en el que

R^{4b} es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

$R^{4b'}$ es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4c}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

R^{4f} es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

$R^{4f'}$ es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que

X es $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomados conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno,

$H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Y es -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, en la que R^{4d} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo

heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que

X es un enlace o -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ hidrógeno; y

Z es un enlace o -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ hidrógeno;

R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno;

R^{4d} es amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, cicloalquil (C_3-C_6)amino, acilamino, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-; y

$R^{4d'}$ es alquilo (C_1-C_6), $H_2NC(O)$-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)- o arilo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

9. Un compuesto de los seleccionados del grupo constituido por:

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7,8-bis-(2-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-cianofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-metilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-etilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-metoxifenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 3-amino-1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]azetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-3-dimetilaminoazetidin-3-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazin-4-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico,

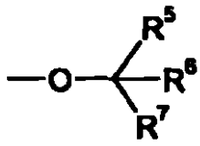
amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazin-4-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico,

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazin-4-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico; y

amida del ácido 1-[7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazin-4-il]-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

10. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en el que R^4 es un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, o

R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho

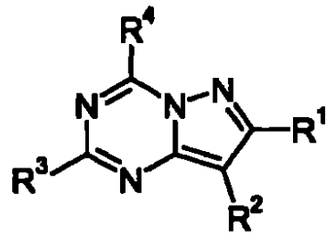
compuesto o dicha sal.

11. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R^4 es un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado, estando dicho resto opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que R^4 no es n-butilamina o dietilamina cuando R^1 sea fenilo, *o*-tolilo o *p*-metoxifenilo, y R^2 sea fenilo o *m*-tolilo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

12. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal; y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y (3) opcionalmente al menos un agente farmacéutico adicional

13. Un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que está modulado por un antagonista de receptor de cannabinoides en animales, que comprende la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que

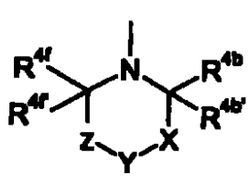
R^1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

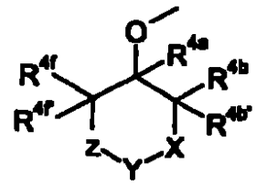
R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)





IA IB

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-,

heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$,R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando

opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

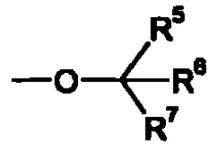
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino,

$H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es un alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes;

(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico

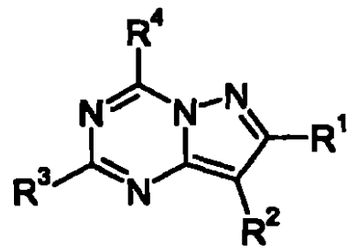
seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, di(alquil (C_1-C_6))aminoalquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado, estando opcionalmente sustituido dicho resto químico con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho compuesto es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

15. El uso de un compuesto de fórmula (III) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que está modulado por un antagonista de receptor de cannabinoides



(III)

en la que

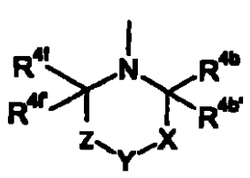
R^1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

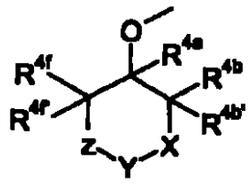
R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)





IA IB

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-

$C_4))_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros

y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos dicho anillo carbocíclico, dicho anillo heterocíclico, dicho anillo lactona y dicho anillo lactama con uno o más sustituyentes, y conteniendo opcionalmente dicho anillo lactona y dicho anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

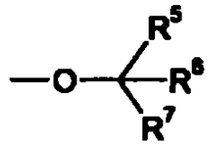
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un

enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



IC

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es un alquilo (C_1-C_4)- opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos

dicha lactona, dicha lactama y dicho heterociclo con uno o más sustituyentes; o

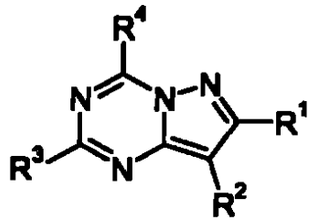
(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3), arilo, heteroarilo y un heterociclo total o parcialmente saturado, estando opcionalmente sustituido dicho resto con uno o más sustituyentes; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, di(alquil (C_1-C_6))aminoalquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado, estando opcionalmente sustituido dicho resto químico con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.

RESUMEN

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I) que actúan como ligandos de receptor de cannabinoides y sus usos en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoides en animales.



(I)

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
PFIZER INC
c/o Jackie Lawrence
Eastern Point Road,
Mailstop 8260-1615
Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 7 de febrero de 2005 PFIZER INC – Departamento de Patentes, presentaciones internacionales – Groton.

Fecha de expedición: 01.02.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25512A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/000269
Fecha de presentación internacional: 26.01.2004
Fecha de prioridad: 06.02.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales)en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J.
Tel: + 49 89 2399-8048

TRATAD DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25512A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/000269
Fecha de presentación internacional: 26.01.2004
Fecha de prioridad: 06.02.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D487/04
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de ___ hojas,
descritas a continuación:
☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 22.03.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 01.02.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Fritz, M
Tel: + 49 89 2399-2792

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 136 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 13-14

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 13-14 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja separada

☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-12, 15
	No:	Reivindicaciones 1-9,13

Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones	9
	No:	Reivindicaciones	1-8, 10-12, 15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones	1-12, 15
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja adjunta.

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
– HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000269

Re Sección III

No se establece opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las Reivindicaciones 13 y 14 que se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. De manera consecuente, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial para la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Sección V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

D1: FR A 2814 678
D2: WO A 02/076949
D3: US A 6 191 131

La presente aplicación describe compuestos de la formula general (I) al igual que subgrupos de la miama (reivindicaciones 1-11), composiciones farmacéuticas de la misma (reivindicación 12), métodos de tratamiento para la administración de los compuestos (I) (reivindicaciones 13-14) y el uso de la misma para la preparación de un medicamento (reivindicación 15).

Para la evaluación de las presentes reivindicación 13 - 14 sobre la pregunta si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados de Contratación PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente por la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce si es industrialmente aplicable la materia objeto para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero es permitido, así mismo, las reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Compuestos Heterocíclicos los cuales son - como estos del presente caso - compatibles con antagonistas del receptor CB1, son conocidos como e.g. D1 y D2; ellos pertenecen - de cualquier modo - a diferentas clases de sustancias.

Compuestos Pirazolo [1,5-a][1,3,5]triazina los cuales son estructuralmente similares a aquellos que en el presente caso están descritos en D3; estos compuestos conocidos son, de cualquier forma, usados para un propósito diferente.

La materia objeto de las reivindicaciones 1-12 y 15 de acuerdo con el presente caso es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

El problema de la presente solicitud es proveer novedosos compuestos que son compatibles con antagonistas del receptor CB1.

Este problema ha sido resuelto mediante representantes seleccionados del compuesto (I).

Como los compuestos (I) pertenecen a una clase de sustancias que nunca han sido sugeridos para este propósito ellos - estipulando que cada representante es en efecto una solución al problema – no pueden ser considerados obvios para el personal entrenado.

Con respecto a esto lo siguiente es mencionado:

El solicitante tiene derecho a reivindicar todas las modificaciones obvias de lo que fue descrito (cf. Guías C-III, 6.2); las variaciones alternativas tienen que ser soportadas por un cierto numero de ejemplos (s. Guías C-II, 4.9); en èste caso la extensión de la principal reivindicación representa una razonable generalización de lo que ha sido ejemplificado, y esto puede ser razonablemente asumido como que cada compuesto cayendo en este ámbito actualmente proporciona una solución al problema subyacente a la invención.

Términos no limitantes como "opcionalmente sustituido" (sin una lista concreta de sustituyentes a continuación) como fue usado en el producto de las reivindicaciones de la presente aplicación son, de cualquier modo, especulativos en el sentido del Artículo 33(3) PCT: Ellos incluyen una gran variedad de posibilidades estructurales no exploradas aun por el solicitante, el efecto de las cuales no puede ser anticipado con respecto al problema subyacente a la presente invención.

Términos no limitantes como los citados anteriormente incluyen
- Grupos químicos los cuales son estructuralmente tan remotos de aquellos de los ejemplos que la actividad de moléculas incluidas no

puede ser predicha dentro de los límites de las consideraciones cualitativas de relación-estructura-actividad.
- grupos tóxicos y /o mutagénicos
- grupos farmacofóricos conocidos con la misma o con una actividad completamente diferente los cuales encabezan a moléculas híbridas o bio-conjugados de actividades biológicas reales las cuales son impredecibles.
i.e. no puede ser previsto, si estas moléculas tienen que ser consideradas obvias o proveen una solución al problema en absoluto.

El solicitante podría, - para que se aprobara esta objeción – presentar toda la información disponible para sustentar que todos los compuestos reivindicados son una solución no obvia a el problema subyacente a la solicitud (cf. Artículo 33 (3) PCT en unión con los Artículos 5 y 6 PCT) o, alternativamente, limitar las reivindicaciones concernientes apropiadamente.

Un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT puede por lo tanto no ser reconocido para la materia objeto de las reivindicaciones 1-8, 10-12, 15.

SU 308

PATENT COOPERATION TREATY

(CORRECTED VERSION

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUMB, J. Trevor
PFIZER INC.
c/o Jackie Lawrence
Eastern Point Road
Mailstop 8260-1615
Groton, Connecticut 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
FEB - 7 2005
PFIZER INC - PATENT DEPT.
FOREIGN FILING - GROTON

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	01.02.2005

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
PC25512A	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2004/000269	26.01.2004	06.02.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ullrich, J Tel. +49 89 2399-8048

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25512A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2004/000269	International filing date *(day/month/year)* 26.01.2004	Priority date *(day/month/year)* 06.02.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report 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 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

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
22.03.2004	01.02.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Fritz, M Telephone No. +49 89 2399-2792

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/000269

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-136 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-15 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/IB2004/000269

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 13-14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-14 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/000269

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. *Statement*

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-12,15
	No:	Claims	1-9,13
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	9
	No:	Claims	1-8,10-12,15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12,15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 13-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: FR A 2814 678
D2: WO A 02/076949
D3: US A 6 191 131

The present application describes compounds of the general formula (I) as well as subgroups thereof (claims 1-11), pharmaceutical compositions thereof (claim 12), methods of treatment by administering the compounds (I) (claims 13-14) and the usage thereof for the preparation of a medicament (claim 15)

For the assessment of the present claims 13-14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Heterocyclic compounds which are - as those of the present case - suitable as CB1 receptor antagonists, are known of e.g. D1 and D2; they belong - however - to a different class of substances.

Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine compounds which are structurally similar to those of the

present case are described in D3; these known compounds are, however, used for a different purpose.

The subject-matter of claims 1-12 and 15 according to the present case is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

The problem of the present application was to provide further compounds that are suitable as CB1 receptor antagonists.

This problem has been solved by selected representatives of the compounds (I).

As the compounds (I) belong to a class of substances that has never been suggested for that purpose they can - provided that each representative is indeed a solution to the problem - not be considered obvious for the skilled man.

In this regard the following is noted:

The Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was described (cf. Guidelines C-III, 6.2); alternative variations have to be supported by a certain number of examples (s. Guidelines C-II, 4.9); in this case the breadth of the main claim represents a reasonable generalisation of what has been exemplified, and it can be reasonably assumed that every compound falling within its scope actually provides a solution to the problem underlying the invention.

Non-limiting terms like "optionally substituted" (without a list of concrete substituents following) as used in the product claims of the present application are, however, speculative in the sense of Article 33(3) PCT: They include a great variety of structural possibilities not yet explored by the applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem underlying the present invention.

Non-limititing terms as cited above include
- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them cannot be predicted within the limits of qualitative structure-activity-relationship considerations
- mutagenic and/or toxic groups
- known pharmacophoric groups with the same or a completely different activity which leads to hybrid molecules or bio-conjugates the actual biological activities of which are

unpredictable,
i.e. it cannot be foreseen, whether those molecules have to be consider-ed obvious or provide a solution to the problem at all.

The applicant could - in order to overcome this objection - submit all information available to substantiate that all claimed compounds are an non-obvious solution to the problem underlying the application (cf. Article 33(3) PCT in conjunction with Articles 5 and 6 PCT) or, alternatively, restrict the claims concerned appropriately.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can therefore not be acknowledged for the subject-matter of claims 1-8,10-12,15.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2814678 A	05-04-2002	FR 2814678 A1	05-04-2002
		AU 9393601 A	15-04-2002
		BG 107739 A	30-01-2004
		BR 0114410 A	17-02-2004
		CA 2424934 A1	11-04-2002
		CN 1473040 T	04-02-2004
		EP 1328269 A2	23-07-2003
		WO 0228346 A2	11-04-2002
		HU 0302044 A2	28-11-2003
		NO 20031521 A	24-04-2003
		SK 4032003 A3	11-09-2003
		US 2002091114 A1	11-07-2002
WO 02076949 A	03-10-2002	BR 0205602 A	08-07-2003
		CA 2422708 A1	03-10-2002
		CZ 20030698 A3	18-06-2003
		WO 02076949 A1	03-10-2002
		EP 1373216 A1	02-01-2004
		HU 0303148 A2	28-01-2004
		NO 20032892 A	18-11-2003
		SK 3082003 A3	07-10-2003
US 6191131 B1	20-02-2001	US 6124289 A	26-09-2000
		AU 748818 B2	13-06-2002
		AU 2478799 A	16-08-1999
		BR 9908206 A	05-12-2000
		CA 2314613 A1	05-08-1999
		CN 1137123 C	04-02-2004
		EP 1344779 A1	17-09-2003
		EP 1049699 A1	08-11-2000
		JP 2002501922 T	22-01-2002
		NZ 505079 A	29-08-2003
		NZ 524842 A	31-10-2003
		PL 342183 A1	21-05-2001
		TW 520372 B	11-02-2003
		WO 9938868 A1	05-08-1999
		US 6358950 B1	19-03-2002
		BR 9710544 A	17-08-1999
		CA 2259583 A1	29-01-1998
		CN 1327793 A	26-12-2001
		CN 1388126 A	01-01-2003
		CN 1225637 A ,B	11-08-1999
		CZ 9900184 A3	17-11-1999
		HR 970413 A1	31-10-1998
		JP 2002513382 T	08-05-2002
		NO 990264 A	10-03-1999
		NZ 333777 A	28-07-2000
		PL 331523 A1	19-07-1999
		SI 9720045 A	31-10-1999
		US 6313124 B1	06-11-2001
		US 6136809 A	24-10-2000
		US 6060478 A	09-05-2000

315

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	
Descripción de la invención.	( )	
Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	( )	( )
Representación gráfica o fotografías del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) NCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05077678 00000000 Folios: 314
Fecha (AMD): 2005-08-05 17:03:32
Tramite : 811 PCT-PATENT 3ºS FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

316

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA	Radicación No.	5 77670
	Solicitud internacional	IB2004/000269
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Aclarar el motivo por el cual el Señor J. Trevor Lumb aparece con diferentes cargos en distintas compañías: Secretario Asistente con Pharmacia & Upjohn Company, Vicepresidente con Pfizer Products Inc, Asistente General Consejero de Patentes en Pfizer Inc, Secretario Asistente con Warner Lambert Company LLC.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 OCT. 2005
adpa1