

Of



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-42760

TITULO: COMPUESTOS DE PIRAZOLILO E IMIDAZOLILO BICICLICOS Y
USOS DE LOS MISMOS.

CIP: C07 408/04, 407/14, A61U 31/5513, 31/553, A61P 3/04.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Mayo 5 de 2006

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-042760-00000-0000 Fec 2005-05-05 18:08:59
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio 181

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-06-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(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
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World 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.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) PHILIP ALBERT CARPINO; (2) ROBERT LEE DOW;
(3) DAVID ANDREW GRIFFITH

Dirección: (1, 2 Y 3) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1, 2 Y 3) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003522

Fecha Octubre 25, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/044822

Fecha Mayo 19, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS DE PIRAZOLILO E IMIDAZOLILO BICÍCLICOS Y USOS
DE LOS MISMOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 498/04, 487/14, A61K 31/5517, 31/553, A61P
3/04, (C07D 498/04, 267:00, 231:00), (C07D 487/14, 243:00, 231:00, 209:00)

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 7, 2003

(31) Número de Solicitud

60/518,280

9

Comprobante de pago No. 06-33.217

Fecha

Mayo 4, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

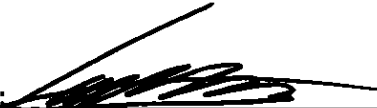
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
IRad 06-042760-00000-0000 Fec: 2006-05-05 18:08:59
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII EYe 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio: 181

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,217
FECHA : MAYO 4 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832340	04/05/2006	4,643,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

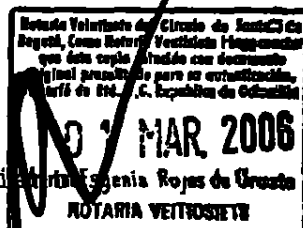
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.



Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

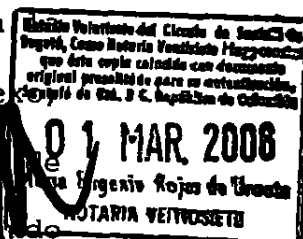

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. P. -
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN 0138 DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.



SERGIO ANDRÉS RUEDA PUGH
C. G. : 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RECIBO NÚMERO DE REGISTRO 00000000000000000000
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

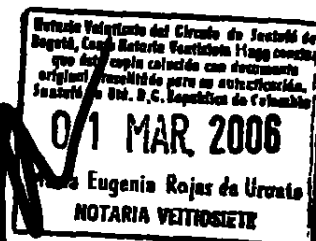
6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado



Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRANSLADOR ESCRIBANO OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RECONOCIMIENTO OTORGADO EL 11 DE FEBRERO DE 2004
POR EL TRIBUNAL DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- Notaria Veitienne del Circolo de Sant'Edo-
degord, Como Notaria Veitienne l'ingh canatu,
ogni dote copia colata e cu documentu
signatu presentatu per un autenticita,
Sintitu da Sta. R. Republica de Colombia
- 1 MAR 2006**
- aria Eugenia Rojas de Urrego
NOTARIA VEITTIENET

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp 10. Signature

James Byrne

04135595 RSL (REV 2/6/98)

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Álvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Parlo
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graziela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

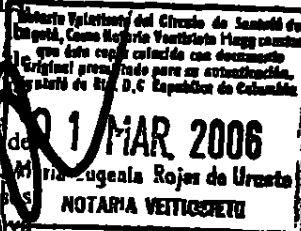
domiciled in

domiciliado en

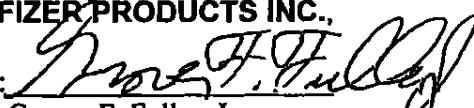
Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

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

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



Signature/Firma:

By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

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

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law and authority in that behalf lawfully qualified, and being duly sworn, do hereby certify pursuant to the Executive Law of the State of New York, Chapter 1000, Section 1000.1, that the following instrument, to-wit:

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

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

FREE PAID \$3.00

NY 22 2005

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

9
10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1 That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede

2 That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3 That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

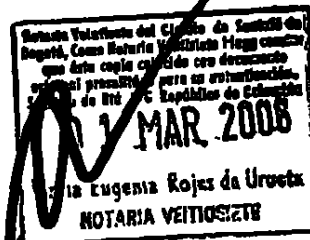
4 Que con sede principal ubicada en

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

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

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



NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2006
Susan Z. Killian

70
11

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, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE PIRAZOLILO E IMIDAZOLILO BICICLICOS 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) Philip Albert CARPINO, 05 de octubre de 2004
Lugar, fecha y firma – Philip Albert CARPINO – Groton Connecticut, USA

(Fdo) Robert Lee Dow, 05 de octubre de 2004
Lugar, fecha y firma – Robert Lee Dow – Groton Connecticut, USA

(Fdo) David Andrew GRIFFITH, 05 de octubre de 2004
Lugar, fecha y firma – David Andrew GRIFFITH – Groton Connecticut, USA

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 07/Feb/06

Suscrito y jurado ante mí, el 7 de febrero de 2006.

(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)

X
12

12
13

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 8 de febrero de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 152088
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood.

13
14



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
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.
4. bears the seal/stamp of _____

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 8TH day of FEBRUARY 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 152088



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

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 **BICYCLIC PYRAZOLYL AND IMIDAZOLYL 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

Philip Albert Carpio 5 October 2004
Place, date and signature - Philip Albert CARPINO Groton, Connecticut, USA

Robert Lee Dow 5 October 2004
Place, date and signature - Robert Lee DOW Groton, Connecticut, USA

David Andrew Griffith 5 October 2004
Place, date and signature - David Andrew GRIFFITH Groton, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK
2.7.08

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this

7 day of FEB, 2008, a Notary Public

in and for the State of Washington
Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2008

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

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

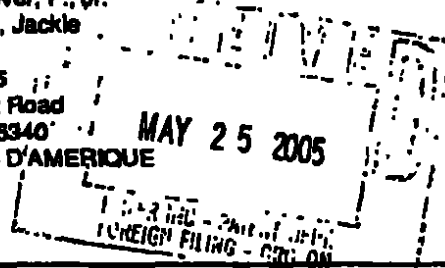
2 16

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To.

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o Lawrence, Jackie
Pfizer Inc.
MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



Date of mailing (day/month/year)
19 May 2005 (19 05.2005)

Applicant's or agent's file reference
PC26030A

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2004/003522

International filing date (day/month/year)
25 October 2004 (25.10 2004)

Priority date (day/month/year)
07 November 2003 (07.11.2003)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 19 May 2005 (19.05.2005) under No. WO 2005/044822
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No +41 22 740 14 35

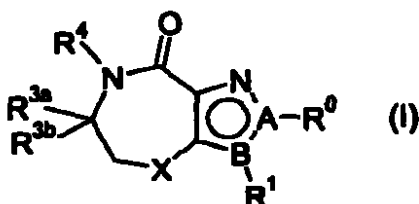
Facsimile No +41 22 338 70 60



(10) International Publication Number
WO 2005/044822 A1

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.

(54) Title: BICYCLIC PYRAZOLYL AND IMIDAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF



(57) Abstract: Compounds of Formula (I) are described herein. The compounds have been shown to act as cannabinoid receptor ligands and are therefore useful in the treatment of diseases linked to the mediation of the cannabinoid receptors in animals.

**BICYCLIC PYRAZOLYL AND IMIDAZOLYL COMPOUNDS
AND USES THEREOF****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to bicyclic pyrazolyl and imidazolyl compounds. The compounds have been found to be cannabinoid receptor ligands, in particular CB1 receptor antagonists, and are therefore useful 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, Foegle 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., Amone, 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 Marmoset," 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.

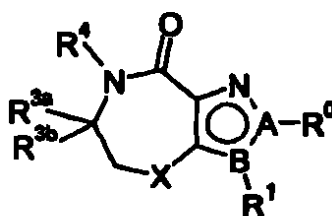
17
18

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, Amone, 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 Anandamide 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):



(I)

wherein

A is nitrogen and B is carbon, or A is carbon and B is nitrogen;

R⁰ is an aryl optionally substituted with one or more substituents, or a heteroaryl optionally substituted with one or more substituents;

R^1 is aryl optionally substituted with one or more substituents, heteroaryl optionally substituted with one or more substituents, $-\text{CH}=\text{CH}-R^{1a}$, or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1a}$, where R^{1a} is hydrogen or a chemical moiety selected from (C₁-C₈)alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), 3- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, aryl, heteroaryl, where the chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

X is O, S, SO, SO₂, $-\text{N}(R^{2a})-$ or $-\text{C}(R^{2b})(R^{2c})-$, where R^{2a} , R^{2b} and R^{2c} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₅)acyl; (preferably, R^{2a} is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or fluoro-substituted (C₁-C₄)alkyl); and at least one of R^{2b} and R^{2c} is (C₁-C₄)alkyl or fluoro-substituted (C₁-C₄)alkyl, or both R^{2b} and R^{2c} are hydrogen);

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or halo-substituted (C₁-C₆)alkyl (preferably, R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or fluoro-substituted (C₁-C₄)alkyl),

or either R^{3a} or R^{3b} taken together with R^4 forms a fully or partially saturated 5- to 6-membered heterocyclic ring, where the heterocyclic ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with one or more substituents; and

R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^4 taken together with either R^{3a} or R^{3b} forms a fully or partially saturated 5- to 6-membered heterocyclic ring, where the heterocyclic ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with one or more substituents;

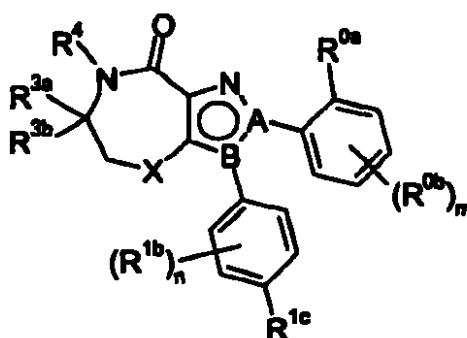
a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

Preferably, R^0 and R^1 are each independently a substituted phenyl. More preferably, R^0 and R^1 are each independently a phenyl substituted with one to three

substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably, chloro or fluoro), (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl, more preferably, trifluoromethyl) and cyano. Most preferably, R⁰ is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 2-methylphenyl or 2,4-difluorophenyl; and R¹ is 4-chlorophenyl, 4-cyanophenyl, 4-ethylphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, or 4-fluorophenyl.

Preferably, R⁴ is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₄)alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), and 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents. or R⁴ taken together with either R^{3a} or R^{3b} forms a fully or partially saturated 5- to 6-membered heterocyclic ring, where said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more substituents. More preferably, R⁴ is (C₁-C₈)alkyl, halo-substituted (C₁-C₈)alkyl (preferably, fluoro-substituted (C₁-C₈)alkyl), cyclopentyl, cyclohexyl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, or morpholin-1-yl.

In a preferred embodiment of the present invention, a compound of Formula (II) is provided:



(II)

wherein

A, B, X, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, and R⁴ are as defined above (preferred groups are also defined above);

R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , and R^{1c} are each independently halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or cyano (preferably, R^{0a} is chloro, fluoro, or methyl; R^{0b} is chloro, fluoro or hydrogen (i.e., m is 0); R^{1c} is chloro, fluoro, (C₁-C₄)alkyl, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, or cyano; and R^{1b} is hydrogen (i.e., n is 0));

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

 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 of the present invention include: 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluorobutyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one; 1-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetraazacyclopenta[f]azulen-4-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2,3,4a,10-tetraazabenzofazulen-4-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-9-methyl-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetraazacyclopenta[f]azulen-4-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 2-(2-

chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 5 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-10 chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one; and 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-15 trifluoroethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound, or the salt.

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 diastereoisomers) of the compounds illustrated and discussed herein 20 are within the scope of the present invention. In addition, tautomeric forms of the compounds are also within the scope of the present 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 25 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 nalmeferene), 30 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 (preferably, a CB1
5 receptor) antagonists 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 present invention (or a pharmaceutical composition thereof).

Diseases, conditions, and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists include eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia),
10 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,
15 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
20 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
25 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),
30 ADD/ADHD agents (e.g., methylphenidate hydrochloride (e.g., Ritalin™ and Concerta™), atomoxetine (e.g., Strattera™), and amphetamines (e.g., Adderall™)) and

~~20~~
20
21

anti-obesity agents, such as apo-B/MTP inhibitors, 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY₃₋₃₆ 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-HT_{2c} 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 and/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 linked to the modulation of the cannabinoid receptor (preferably, the CB1 receptor).

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 above, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; and c) a container.

Definitions

5 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 "(C₁-C₆)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-

10 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

15 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., "fluoro-substituted alkyl" refers to fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 1,1,1-

20 trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2-trifluoroethyl, 1,2,2-trifluoroethyl, 1,2,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,1,2-tetrafluoroethyl, 1,1,2,2,2-pentafluoroethyl, 1,1,1,2,2-pentafluoroethyl, perfluoroethyl, etc.). Preferred halo-substituted alkyls are the chloro- and fluoro-substituted alkyls, more preferably, fluoro-substituted alkyls. When substituted, the alkane radicals or alkyl moieties are preferably

25 fluoro substituents (as described above), or 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₄)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₃)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably, 1 to 3 fluoro groups, or 1 substituent

30 selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₆)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₂)alkyl amino.

21
22

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, cyclopentenyl, 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 (C₁-C₃)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, (C₁-C₆)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₄)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₃)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably 1 or 2 from substituents independently selected from (C₁-C₂)alkyl, 3- to 6-membered heterocycle, fluoro, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₂)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 and/or nitrogen. Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl,

imidazoliny, piperidiny, piperaziny, pyrazolidiny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, 2H-chromeny, oxaziny, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrothieny, tetrahydrothieny 1,1-dioxide, and the like. When indicated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated heterocycle 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 heterocyclic ring includes groups wherein the heterocyclic ring is fused to an aryl or heteroaryl ring (e.g., 2,3-dihydrobenzofurany, 2,3-dihydroindoly, 2,3-dihydrobenzothiopheny, 2,3-dihydrobenzothiazoly, etc.). When substituted, the heterocycle group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₄)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), or keto (oxo), and more preferably with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₆)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, phenylnaphthyl, etc.). When substituted, the aromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-

22
23

C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, or (C₁-C₄)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 or aroyloxy (i.e., (aryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "heteroaryl" or "heteroaromatic ring" refers to aromatic moieties containing at least one heteroatom (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, triazolyl, 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 (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₂)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 or heteroaroyloxy (i.e., (heteroaryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "acyl" refers to hydrogen, 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 (C₁-C₆)alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, t-butylacetyl, etc.), (C₃-C₆)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-pyrrolyl-2-carbonyl, 1H-pyrrolyl-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 (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, halo (e.g., chloro, bromo, iodo and fluoro), cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, amino, mono- or di-(C₁-C₆)alkyl amino, quaternary ammonium salts, amino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkylthio, cyanoamino, nitro, (C₁-C₆)carbonyl, keto (oxo), acyl, (C₁-C₆)alkyl-CO₂⁻, glycolyl, glycylyl, hydrazino, guanyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C₁-C₆)alkyl-C(O)-, thio(C₁-C₆)alkyl-CO₂⁻, and combinations thereof. In the case of substituted

23
24

combinations, such as "substituted aryl(C₁-C₆)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) or (II) (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-fluorenylmethyloxycarbonyl (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 -CH₂CH₂SO₂Ph, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(p-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(p-nitrophenylsulfonyl)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.

5 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.

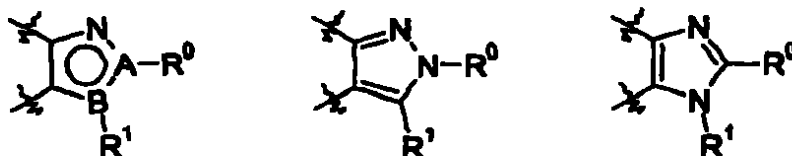
10 The terms "modulated by a cannabinoid receptor" or "modulation of a cannabinoid receptor" refers to the activation or deactivation of a cannabinoid receptor. For example, a ligand may act as an agonist, partial agonist, inverse agonist, antagonist, or partial antagonist.

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.

20 The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formulae (I), (II) (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), (I-L), (I-M), (I-N), (I-O), (I-P) and (I-Q), 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. All amorphous and crystalline forms of the compounds are included as well.

25 As used herein, structures drawn with circles within a ring designate aromaticity. For example, the following chemical moiety designates a pyrazole ring when A is nitrogen and B is carbon; and the chemical moiety designates an imidazole when A is carbon and B is nitrogen.

24
25

DETAILED DESCRIPTION

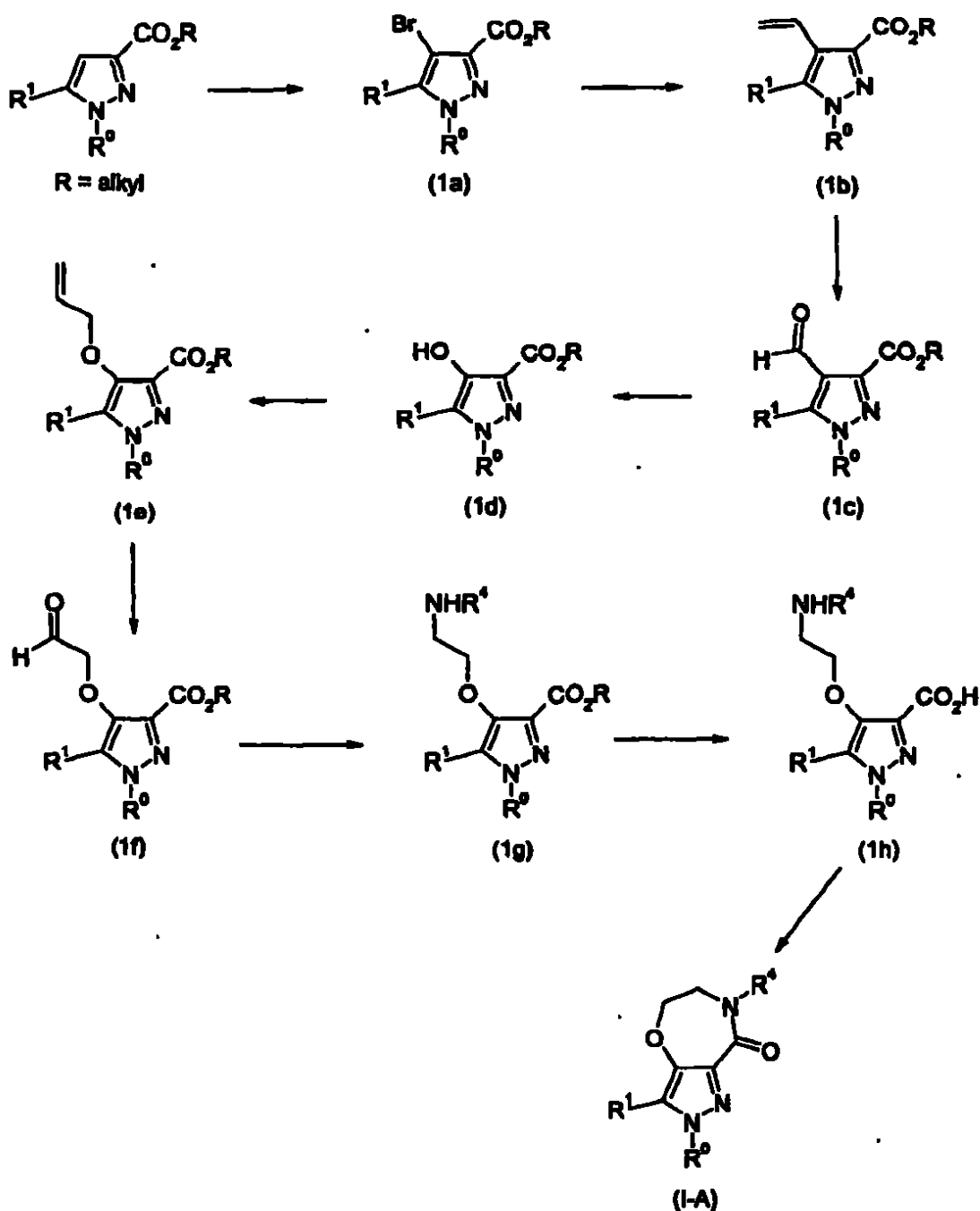
Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (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 Bellsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Bellstein 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-fluorenylmethyloxycarbonyl (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.

s Scheme I outlines the general procedures one could use to provide compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is O (i.e., compound of Formula (I-A)).

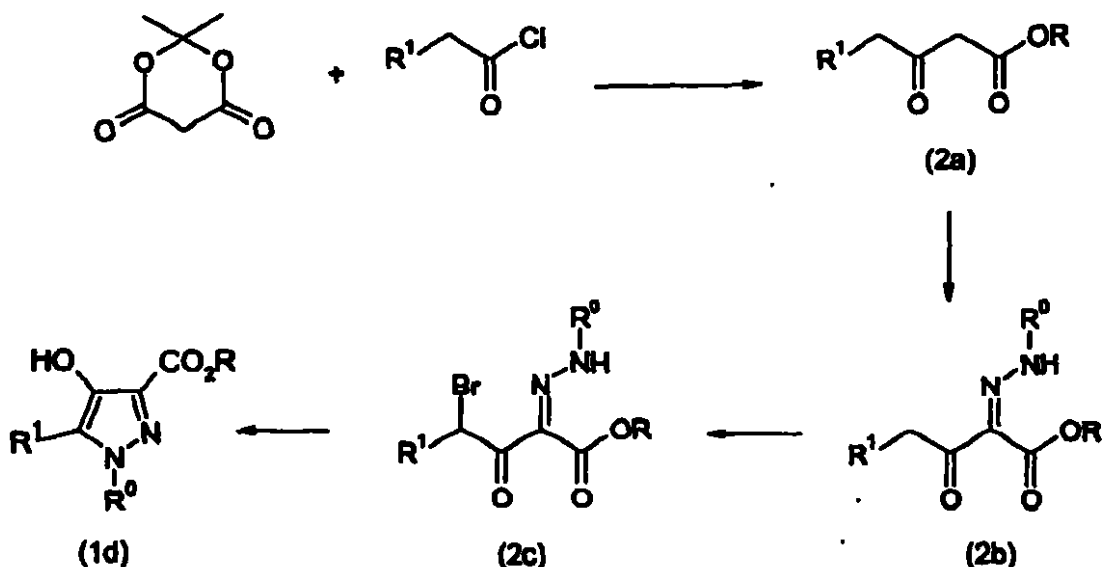
25
26

Scheme I

The starting pyrazolo ester may be prepared by procedures described in U.S. Patent No. 5,624,941 and is incorporated herein by reference. The bromo intermediate (1a) may be prepared using conventional bromination procedures well-known to those skilled in the art. For example, the pyrazolo ester may be treated with bromine in a

protic solvent (e.g., acetic acid) at a temperature from about 10 °C to about -10 °C. A vinyl group may then be introduced by treating the bromo intermediate (1a) with tributylvinyltin and tetrakis(triphenylphosphine) palladium in a polar solvent (e.g., dimethylformamide (DMF)) at an elevated temperature. The vinyl group may then be
5 oxidatively cleaved to the corresponding aldehyde. For example, the vinyl intermediate (1b) may be treated with osmium tetroxide in the presence of N-methylmorpholine-N-oxide in an aqueous solvent (e.g., dioxane and water) at about room temperature followed by treatment with sodium periodate. The aldehyde group may then be converted to a hydroxy group by treating aldehyde intermediate (1c) with a
10 percarboxylic acid (e.g., *m*-chloroperoxybenzoic acid) in an aprotic solvent (e.g., dichloromethane) followed by treatment with a strong base (e.g., triethylamine) in a protic solvent (e.g., methanol). An appropriate allyl group may be condensed with the hydroxy group to form the desired allyl ether intermediate (1e) using conventional means. For example, hydroxy intermediate (1d) may be treated with a strong base
15 (e.g., sodium hydride) followed by the addition of the desired allyl bromide in a polar solvent (e.g., dimethylsulfoxide (DMSO)). The pendant olefin group may be oxidatively cleaved to its corresponding aldehyde using procedures analogous to those described above for the conversion of vinyl intermediate (1b) to its corresponding aldehyde intermediate (1c). The desired amino group (-NHR⁴) may be introduced by treating
20 aldehyde intermediate (1e) with the desired amine (R⁴NH₂) in the presence of sodium triacetoxyborohydride (NaBH(OAc)₃) in a protic solvent (e.g., acetic acid and 1,2-dichloroethane). The carboxy-protecting group may be removed by treating the ester with a strong base (e.g., an alkali metal hydroxide, such as potassium hydroxide) in a protic solvent (e.g., ethanol). The amino intermediate (1h) may then be cyclized to
25 the final product (I-A) by treatment with 1-propanephosphoric acid cyclic anhydride in the presence of a base (e.g., triethylamine) in an aprotic solvent (1,2-dichloroethane).

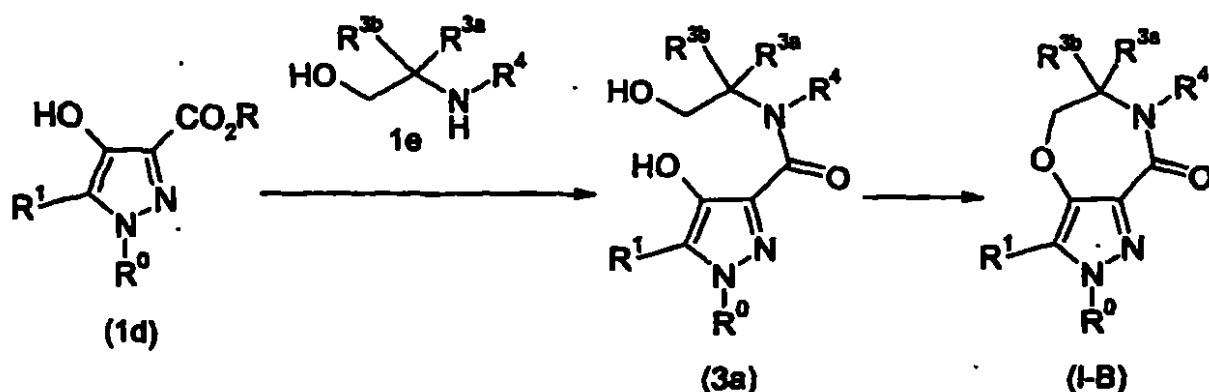
Scheme II below illustrates an alternative synthesis of intermediate (1d).

26
27

Scheme II

The keto ester intermediate (2a) can be prepared by condensing the desired acid chloride with 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione in the presence of a base (e.g., pyridine) in an aprotic solvent (e.g., methylene chloride) followed by heating at an elevated temperature in a protic solvent (e.g., ethanol). The hydrazone intermediate (2b) can then be prepared by treating the keto ester (2a) with the desired amine in the presence of sodium nitrate in an acidic medium (e.g., aqueous acetic acid). The bromo group may then be introduced using standard bromination procedures well-known to those skilled in the art. For example, intermediate (2b) can be treated with copper (II) bromide in an aprotic solvent (e.g., ethyl acetate and chloroform) at an elevated temperature. Cyclization of the bromo intermediate (2c) may then be accomplished by heating in a polar solvent (e.g., methanol) in the presence of sodium acetate (or triethylamine).

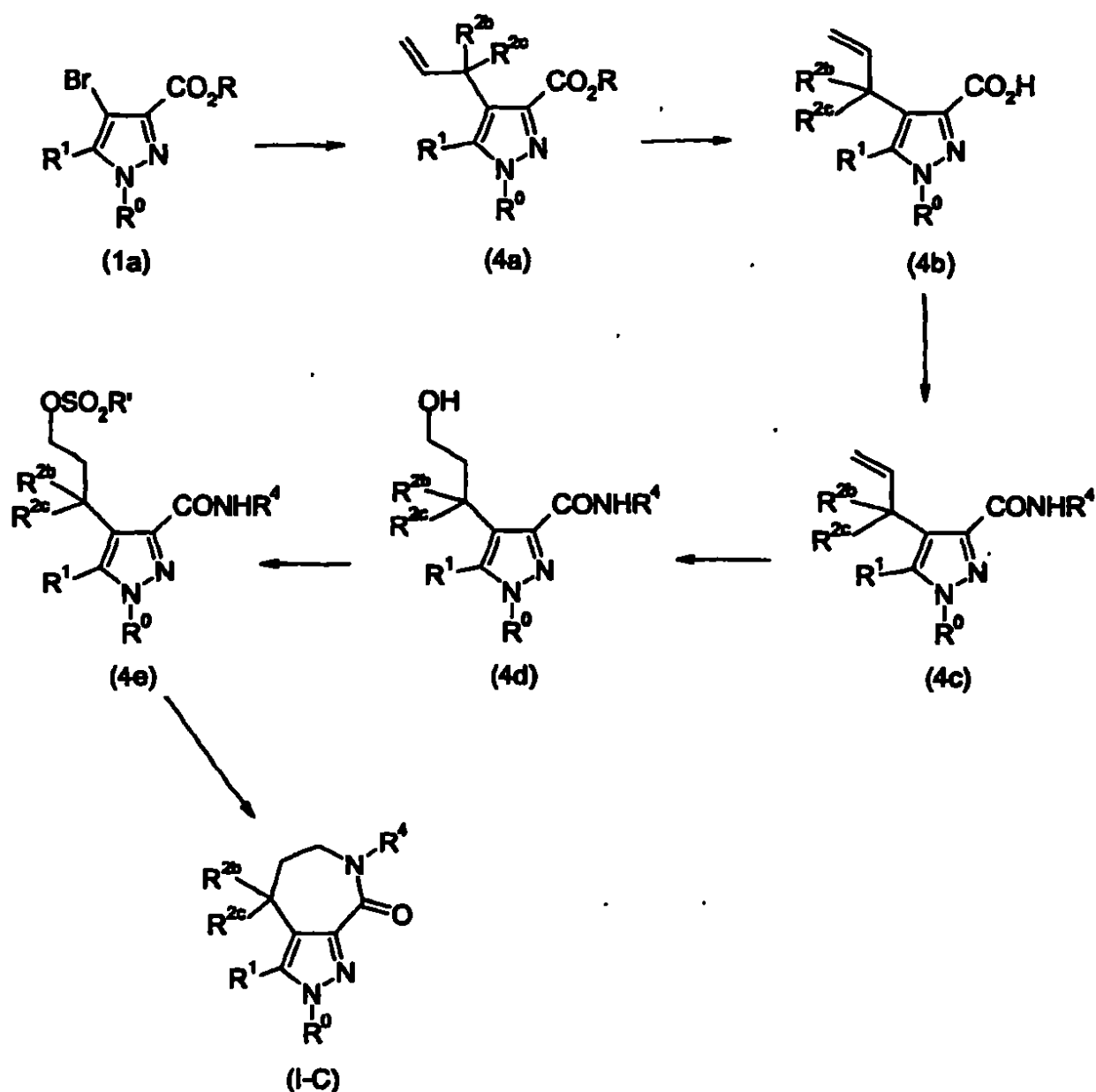
Scheme III outlines an alternative procedure for synthesizing compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is O (i.e., compound of Formula (I-B)) starting with intermediate (1d).



Scheme III

The amide intermediate (3a) may be prepared from the carboxylic ester (1d) by
 5 condensing the desired hydroxy amino compound with intermediate (1e) at an elevated
 temperature in an aprotic solvent (e.g., toluene). The compound of Formula (I-B) may
 then be produced using standard ether-forming reactions well-known to those skilled in
 the art. For example, the ether linkage may be formed using the Mitsunobu reaction
 conditions (1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP) in the presence of
 10 triphenylphosphine). See, Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981).

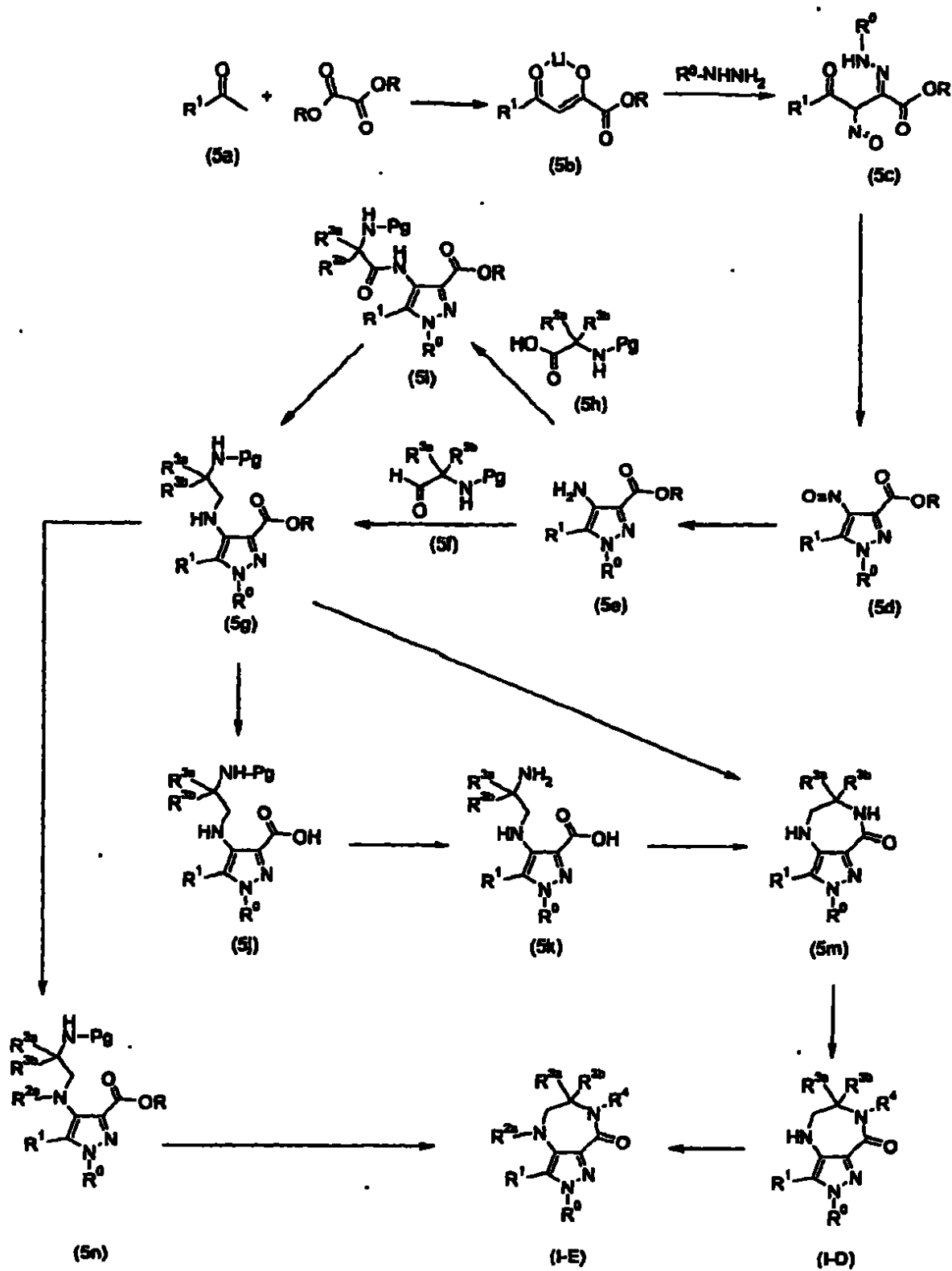
Scheme IV outlines the general procedures one could use to provide compounds
 of the present invention where A is nitrogen, B is carbon, and X is $-C(R^{2b})(R^{2c})-$, where
 R^{2b} and R^{2c} are as defined above.

**Scheme IV**

The allyl group of intermediate (4a) may be introduced via a palladium (Pd(0)) catalyzed coupling of the bromo intermediate (1a) with the desired organostannane using procedures analogous to those described by Martorell, G., et al. in "Palladium catalyzed cross-coupling of phenol triflates with organostannanes. A versatile approach for the synthesis of substituted resorcinol dimethyl ethers," *Tetrahedron Lett.* 31(16), 2357-2360 (1990). For example, intermediate (1a) may be treated with the desired

organostannane (e.g., allyl-SnBu₃) in the presence of a palladium catalyst (e.g., Pd(0)/phosphine (e.g., triphenylphosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp) or 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe))/lithium chloride) in refluxing DMF. The carboxy-protecting group may be removed using conventional methods well-known to those skilled in the art, such as treatment with a strong alkali base (e.g., potassium hydroxide) in a protic solvent (e.g., ethanol). The carboxy group may then be condensed with the desired amine (R⁴NH₂) to produce the amide intermediate (4c). For example, carboxylic acid intermediate (4b) may be treated with R⁴NH₂ in the presence of 1-propanephosphoric acid cyclic anhydride and a base (e.g., triethylamine) in an aprotic solvent (e.g., 1,2-dichloroethane). The vinyl group of the amide intermediate (4c) may be hydrated using conventional means well-known to those skilled in the art. For example, amide intermediate (4c) may be treated with 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) in an aprotic solvent (e.g., tetrahydrofuran (THF)) followed by the addition of hydrogen peroxide and aqueous sodium hydroxide. The resultant hydroxy intermediate (4d) may then be sulfonated by reacting the hydroxy group with an alkyl sulfonyl chloride (e.g., R⁵SO₂Cl) in the presence of a base (e.g., triethylamine) and an aprotic solvent (methylene chloride). The sulfonate intermediate (4e) may be cyclized to the final product (I-C) by treating with a strong base (e.g., sodium hydride) in an aprotic solvent (e.g., THF).

Scheme V outlines the general procedures one could use to provide compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon, and X is -N(R^{2a})-, where R^{2a} is as defined above.



Scheme V

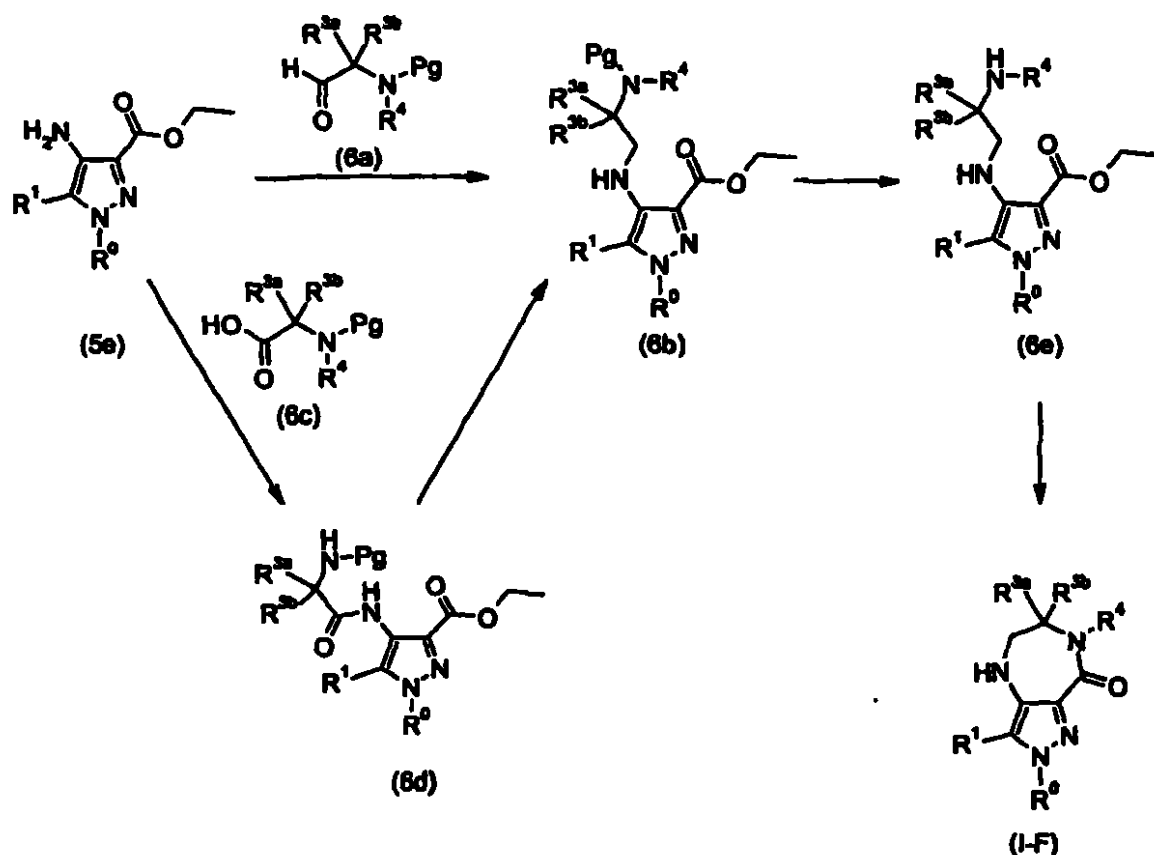
Lithium salt (5b) can be prepared by treatment of methyl ketone (5a) with lithium hexamethyldisilazide at a temperature of about -78°C in an aprotic solvent such as THF, followed by condensation with diethyl oxalate, as described in WO 00/46209. The isolated lithium salt (5b) is then dissolved in an acid such as acetic acid and nitrosated by dropwise addition of aqueous sodium nitrite at a temperature of about $0-10^{\circ}\text{C}$ (5) (*Tetrahedron*, 3, 209 (1958); *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52, 208 (1979)). A substituted hydrazine may then be added directly to the reaction mixture to afford intermediate (5c). Cyclization of (5c) is accomplished by heating intermediate (5c) and a catalytic amount of an acid such as concentrated sulfuric acid in a solvent such as isopropanol at a temperature of about 60°C to provide nitrosopyrazole (5d). The nitroso group of intermediate (5d) can be reduced by treatment of (5d) with sodium dithionite in a mixture of solvents such as ethyl acetate and water, affording aminopyrazole (5e), which may be reductively alkylated with an appropriately protected amino aldehyde (5f) (such as tert-butyl N-(2-oxoethyl)carbamate when $\text{R}^4 = \text{H}$) and a reagent like sodium triacetoxymethylborohydride or sodium cyanoborohydride to give intermediate (5g) (see, e.g., 15 EP 1329160). Alternatively, amine (5e) can be coupled with acid (5h) under standard conditions to give amide (5i), which can then be reduced (e.g., BH_3) to give amine (5g). The carboxy-protecting group in (5g) can be hydrolyzed with a strong base (e.g., an alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide) in a polar, protic solvent (e.g., 20 ethanol) to give intermediate (5j). Removal of the amino protecting group using standard methods (e.g., trifluoroacetic acid or aqueous HCl in ethanol for removal of Boc group, hydrogenolysis for removal of Cbz group) can provide the amino acid derivative (5k) which can cyclize in the presence of a coupling reagent (e.g., EDC or O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU)) to form the lactam (5m). Alternatively, deprotection of the amino functionality in (5g) using 25 standard conditions, followed by treatment with a base (e.g., sodium ethoxide) in an alcoholic solvent (e.g., ethanol) or with a strong acid such as polyphosphoric acid (PPA) can yield lactam (5m). Compounds of formula (I-D) can be prepared from (5m) by treatment with a suitable alkylating agent (i.e., $\text{R}^4\text{-X}$ where X is a leaving group) in the presence of a strong base (e.g., sodium hydride) in a polar solvent (e.g., DMF, THF). 30 Compounds of formula (I-E) can be prepared from (I-D) by deprotonation with a base

such as sodium hydride or sodium hexamethyldisilazide in a solvent such as DMF, followed by alkylation with R^{2a} -X. Treatment of (I-D) with an appropriately substituted acyl chloride or acyl anhydride in the presence of a tertiary base such as pyridine, triethylamine, or diisopropylethylamine in a non-polar solvent such as CH_2Cl_2 or benzene can provide compounds of Formula (I-E) where R^{2a} is (C_1-C_4) alkylcarbonyl. In certain instances, it may be necessary to first protect the N-4 amino group in intermediate (5m) with a trifluoroacetyl moiety which can be removed in a subsequent step following alkylation with R^4 -X. The R^{2a} group in (I-E) can also be introduced earlier in the sequence by treating intermediate (5g) with an appropriately substituted acylating agent in the presence of base (e.g., DMAP, pyridine) in a non-polar solvent (e.g., CH_2Cl_2). If necessary, the amide moiety in intermediate (5g) can be selectively reduced in the presence of the ester functionality using BH_3 in a polar solvent (e.g., THF). Deprotection of (5g) and cyclization as previously described can provide compounds of formula (I-E).

Representative examples of compounds of Formula (I-D) that may be prepared by the procedures described above in Scheme IV include: 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one; and 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one.

A representative example of a compound of Formula (I-E) that may be prepared by the procedures described above in Scheme IV includes 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one.

Scheme VI outlines a variation in the procedure described in Scheme V where the R^4 substituent is already present in the starting aldehyde (6a) or acid (6c).

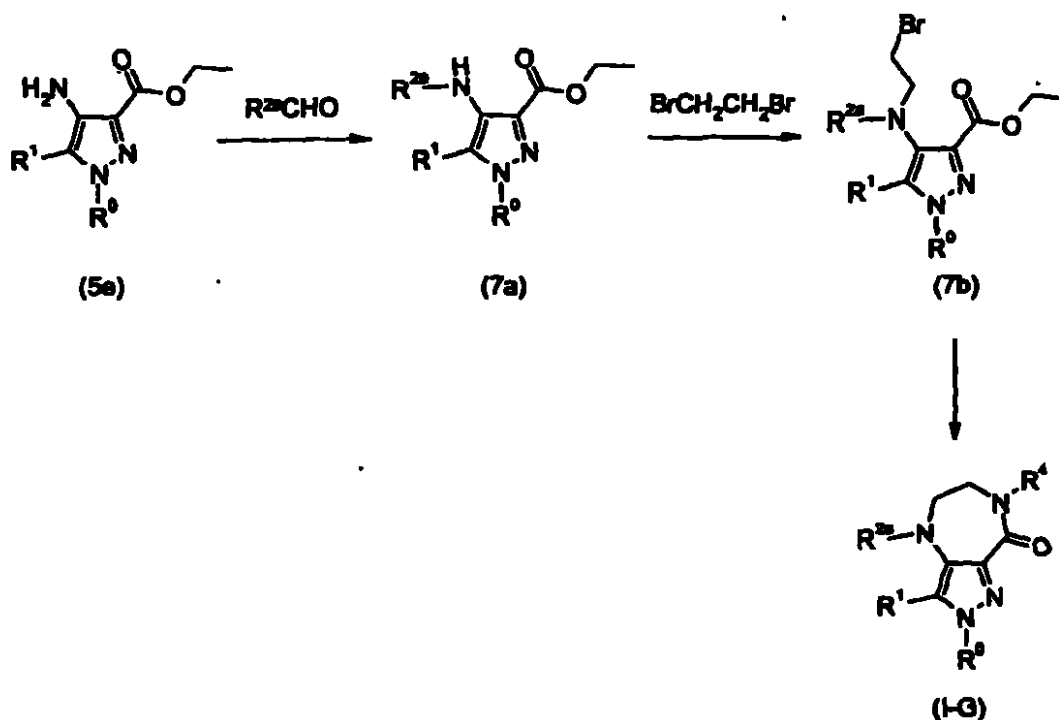


Scheme VI

The aminopyrazole intermediate (5e) can be treated with an aldehyde intermediate (6a) in the presence of an acid catalyst (e.g. acetic acid) and reducing agent (e.g. NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) in a non-polar solvent (e.g. 1,2-dichloroethane) to give intermediate (6b). Alternatively, amine (5e) can be acylated with acid (6c) under standard conditions to give amide (6d), which can then be reduced (e.g., BH_3) to give amine (6b). Removal of the amino protecting group under standard conditions can yield intermediate (6e) that can be converted into lactam (I-F) as previously described.

Representative examples of compounds of Formula (I-F) that may be prepared by the procedures described above in Scheme VI include 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-9-methyl-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetraazacyclopenta[f]azulen-4-one; and 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2,3,4a,10-tetraaza-benzo[f]azulen-4-one.

Scheme VII outlines an alternative procedure to prepare compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon, R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is hydrogen, and X is $-N(R^{2a})-$, where R^{2a} is as defined above.

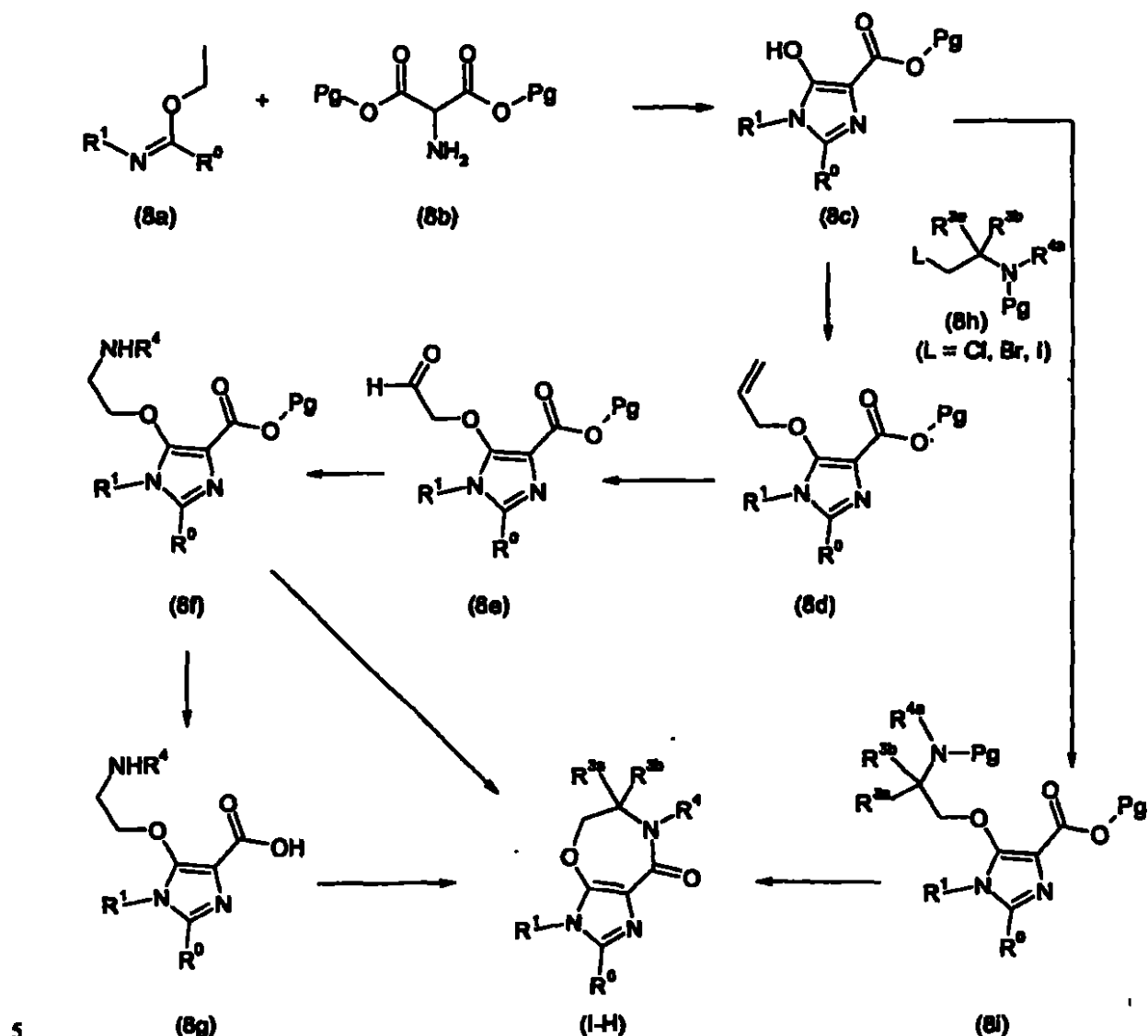


Scheme VI

Intermediate (7a) may be prepared from amine (5e) using conventional reductive amination procedures well known to those skilled in the art. Intermediate (7a) may also be prepared by acylation of (5e), followed by selective amide reduction as described earlier. The amine may then be homologated to bromide (7b), such as by alkylation with 1,2-dibromoethane in the presence of a base like potassium carbonate or sodium carbonate in a suitable solvent (e.g., acetonitrile, THF, or DMF) at a temperature from around 0-100 °C using procedures such as those described in Heteroatom Chemistry, 13, 63-71 (2002). Subsequent treatment with a primary amine will give an intermediate secondary amine (see US 6,207,663) which may spontaneously cyclize to the lactam (I-G). Alternatively, the ester can be hydrolyzed to the acid and then coupled with the amine to form the lactam (I-G) using conditions well-known to those skilled in the art. A representative example of compound of Formula (I-G) that may be prepared by the procedures described above in Scheme VII includes 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-

chlorophenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one.

Compounds of the present invention where A is carbon, B is nitrogen, R^{3a} and R^{3b} are hydrogen, and X is O can be prepared as shown in Scheme VIII.



Scheme VIII

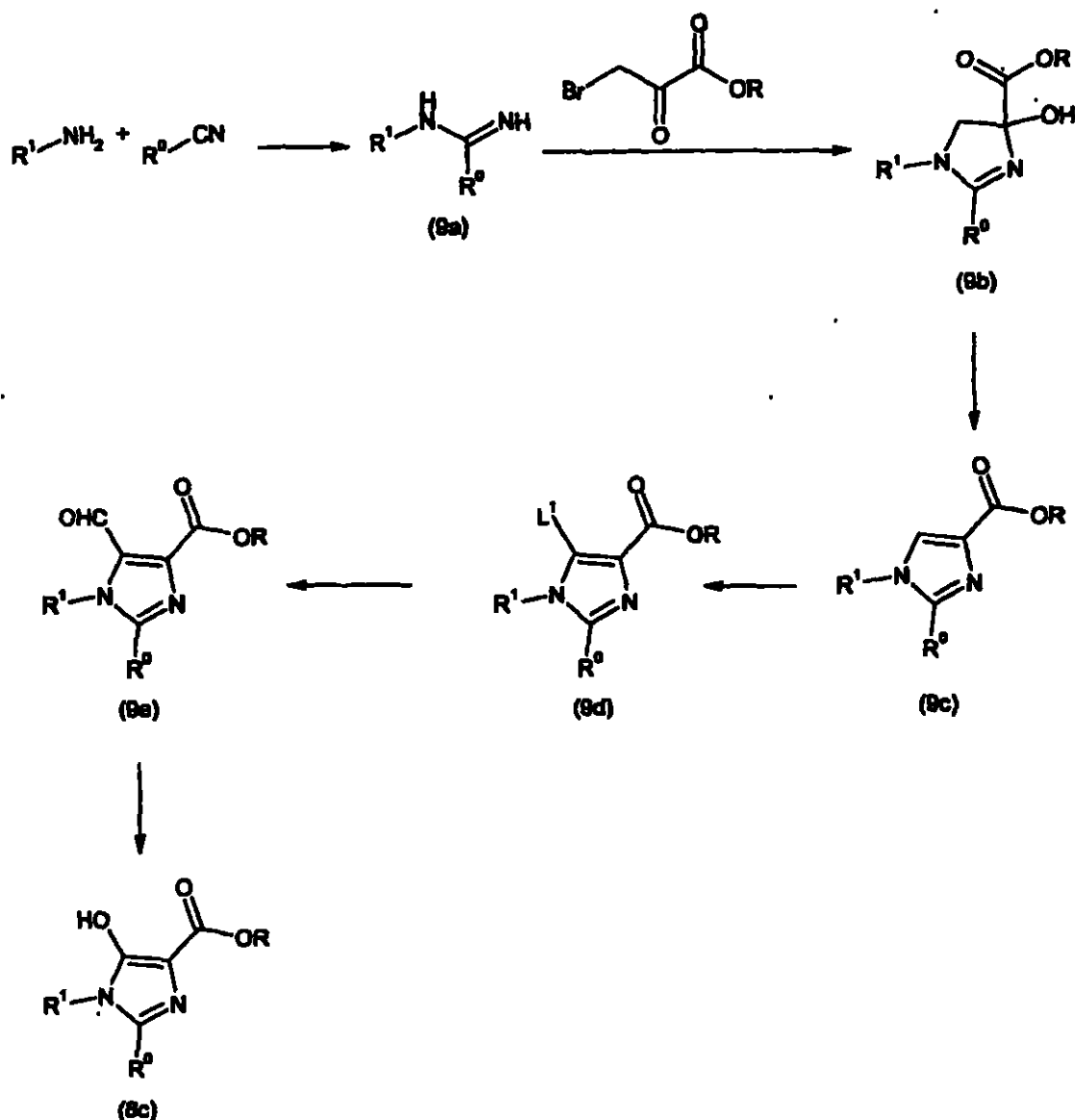
Intermediate (8a) can be reacted with dialkyl aminomalonate (8b) to provide the 5-hydroxy-1H-imidazole-4-carboxylic acid alkyl ester derivative (8c) using procedures analogous to those described in J. Het. Chem. 19, 193-200 (1982). Treatment of (8c) with allyl bromide in a polar solvent (e.g., THF) using a mild base (e.g., potassium

37
32

carbonate) can provide the O-alkylated intermediate (8d). The olefin group in (8d) can be di-hydroxylated using osmium tetroxide in the presence of N-methylmorpholine-N-oxide in an aqueous solvent (e.g. dioxane and H₂O) and the diol intermediate can be oxidatively cleaved using sodium periodate to give Intermediate (8e). Treatment of the
5 aldehyde (8e) with an appropriately substituted amine (R⁴NH₂) in the presence of an acid catalyst (e.g. HOAc) and a reducing agent (e.g., NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃) can yield intermediate (8f). Hydrolysis of the carboxy-protecting group in (8f) can provide intermediate (8g) which can be cyclized in the presence of EDC or HATU as previously described to provide compound (I-H). Intermediate (8f) can be converted directly into (I-
10 H) under acidic (PPA) or basic (NaOEt/EtOH) conditions as described earlier.

In an alternative synthesis of compounds of formula (I-H) wherein R^{3a} and R^{3b} may be a substituent other than hydrogen, intermediate (8c) can be reacted with a substituted or unsubstituted β-haloethyleneamine derivative where the amino group is suitably protected and R^{4a} is either hydrogen or R⁴. The product from the alkylation
15 step, intermediate (8i), can be deprotected under standard conditions and cyclized in the presence of acid (e.g., PPA) or base (e.g., NaOEt/EtOH) to yield (I-H) when R^{4a} is R⁴. When R^{4a} is hydrogen, the amide may be alkylated under standard conditions as described above to provide (I-H).

Scheme IX describes an alternative method for preparing intermediate (8c).



Scheme IX

Intermediate (9a) can be prepared by treating the appropriate amine having the desired R^1 group with trimethylaluminum under inert atmospheric conditions followed by condensation with the appropriate cyanide having the desired R^0 group. Suitable amines include substituted phenyl amines (e.g., 4-chlorophenyl amine, 4-fluorophenyl amine, 4-bromophenyl amine, 4-iodophenyl amine, 4-cyanophenyl amine, and the like) pyridin-2-yl amine, pyridin-3-yl amine, pyridin-4-yl amine, substituted pyridinyl amines (e.g., 2-dimethylaminopyridin-5-yl amine, 2-methoxypyridin-5-yl amine, 5-chloropyridin-

32
33

2-yl amine, 5-methylpyridin-2-yl, 5-methoxypyridin-2-yl amine, 3-chloropyridin-4-yl; amine, 2-N-morpholinylpyridin-5-yl, and the like), and other commercially available or easily synthesized substituted or unsubstituted aryl and heteroaryl amines. Suitable cyano compounds include substituted benzonitriles (e.g., 2-chlorobenzonitrile, 2-fluorobenzonitrile, 2-methoxybenzonitrile, 2-methylbenzonitrile, 2,4-dichlorobenzonitrile, 2,4-difluorobenzonitrile, 2-chloro-4-fluorobenzonitrile, 2-chloro-4-methylbenzonitrile, 2,4-dimethoxybenzonitrile, 2-methyl-4-chlorobenzonitrile, and the like), cyano-substituted pyridines (e.g., 4-cyano-3-chloropyridine) and other commercially available or easily synthesized substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl nitriles.

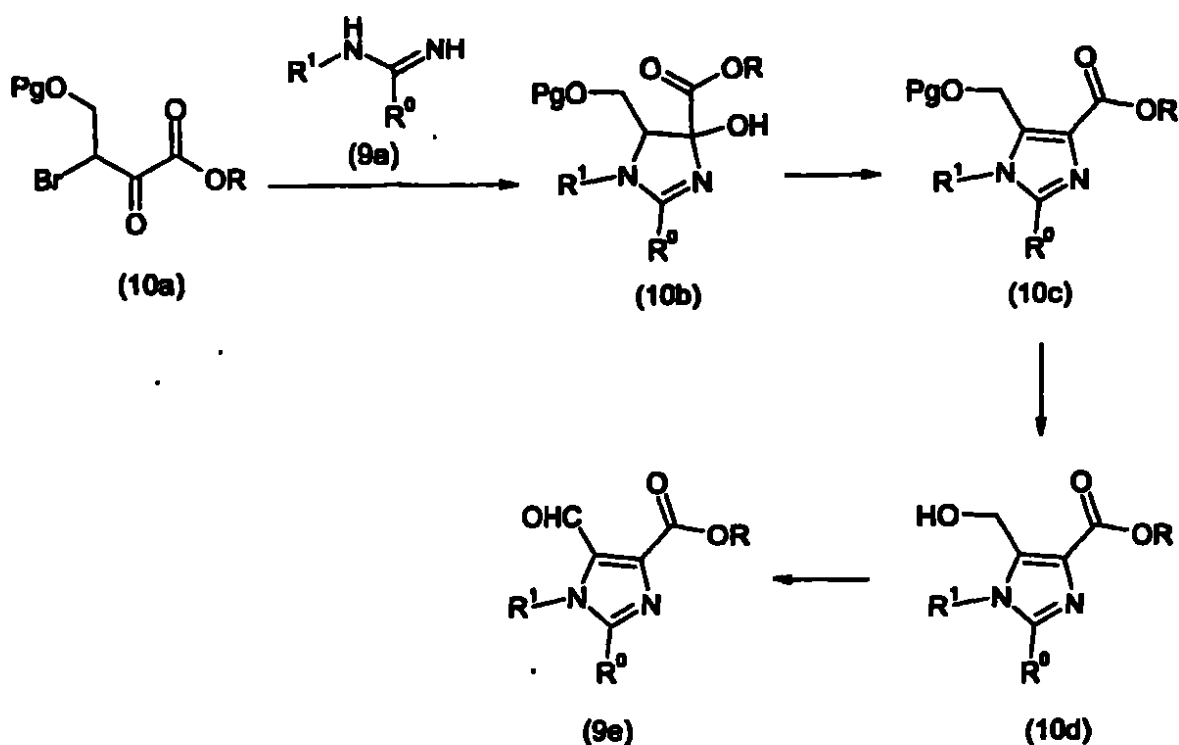
Intermediate (9a) can then be condensed with a 3-bromo-2-oxo-propionic acid ester (wherein R is an alkyl group like methyl, ethyl, propyl, benzyl, etc.) to produce the cyclized 4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole ester (9b) using procedures analogous to those described by Khanna, I.K., et al., in J. Med. Chem., 40, 1634 (1997). For example, the amidine intermediate (8a) is refluxed in a polar solvent (e.g., isopropanol) in the presence of a mild base (e.g., sodium bicarbonate). Generally, the reaction (i.e., cyclization followed by dehydration) proceeds directly to the desired imidazole ester intermediate (9c). In some instances, it may be necessary to dehydrate the carbinol condensation product (9b) with an acid catalyst (e.g., toluene sulfonic acid in refluxing toluene) to provide the desired imidazole ester (9c).

The imidazole ester (9c) can be prepared from the 4-hydroxy-4,5-dihydro intermediate (9b) using standard dehydration procedures well-known to those skilled in the art. For example, intermediate (9b) may be treated with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in refluxing toluene. Alternatively, intermediate (9b) may be treated with methanesulfonyl chloride in the presence of a base (e.g., triethylamine).

Intermediate (9d, where L¹ is a halogen) can be synthesized from imidazole ester (9c) using a halogenating agent such as bromine, N-bromosuccinimide, iodine, or N-iodosuccinimide in a suitable protic solvent such as glacial acetic acid or trifluoroacetic acid or an aprotic solvent such as acetonitrile, ether or THF, at reaction temperatures ranging from 35 °C to 100 °C. Transmetalation of (9d) using an alkyl lithium base, preferentially *n*-BuLi or *tert*.-butyl lithium, or an alkyl Grignard reagent such as MeMgBr or EtMgBr, in a polar, aprotic solvent such as diethyl ether, dioxane or THF, at reaction

temperatures ranging from $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, followed by treatment with a formyl equivalent such as DMF, formylpiperidine, or ethyl formate provides the aldehyde derivative (9e). Alternatively, (8e) may be prepared directly from (9c) by: (1) treatment with POCl_3 or POBr_3 in a solvent such as DMF at reaction temperatures ranging from $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, followed by hydrolysis; or (2) preparing *in situ* several equivalents of a Vilsmeier reagent (POCl_3 or POBr_3 in DMF) in an aprotic solvent such as CH_2Cl_2 or dichloroethane, followed by hydrolysis. The aldehyde intermediate (9e) can be converted into the hydroxy intermediate (8c) by the methods described in Scheme I for the conversion of intermediate (1c) to intermediate (1d).

The aldehyde intermediate (9e) may also be synthesized by the general route shown in Scheme X below.



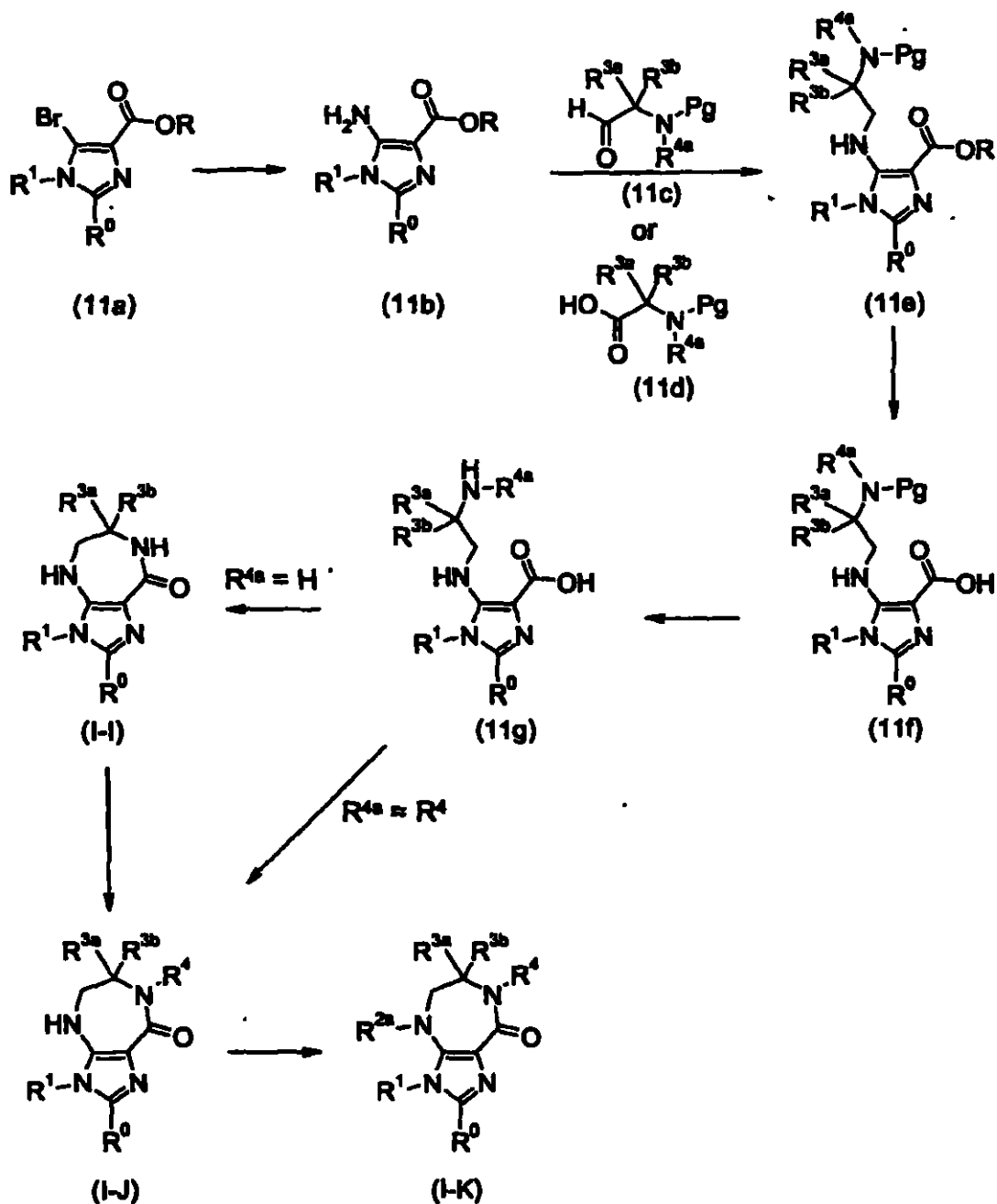
Scheme X

Intermediate (9a) can be condensed with 3-bromo-4-hydroxy-2-oxo-butyrates alkyl ester derivative (10a) with a suitable protecting group on the 4-hydroxy substituent to produce the cyclized intermediate (10b) which can be dehydrated as previously

described to give the imidazolyl intermediate (10c). The protecting group (Pg) on the 5-hydroxymethyl group in intermediate (10c) can be subsequently removed by standard procedures well known to those skilled in the art. Intermediate (10d) may then be transformed into (9e) using oxidation procedures analogous to those described in Tett
5 Lett., 35, 9391-4 (1994) or J. Het. Chem., 39, 841-844 (2002). For example, the 5-hydroxymethylimidazolyl derivative (9d) can be treated with oxalyl chloride, DMSO and a tertiary amine base such as triethylamine or diisopropylethylamine in a halogenated solvent such as CH₂Cl₂ or CHCl₃. Alternatively, the intermediate (10d) can be oxidized using MnO₂ in a polar or non-polar solvent such as MeOH, acetone,
10 dioxane, ether, CH₂Cl₂, or CHCl₃.

Representative examples of compounds of Formula (I-H) that may be prepared by the procedures described above in Schemes VIII, IX or X include: 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-
15 dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-one; and 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one.

Compounds of the present invention where A is carbon, B is nitrogen and X is N can be prepared as shown in Scheme XI.



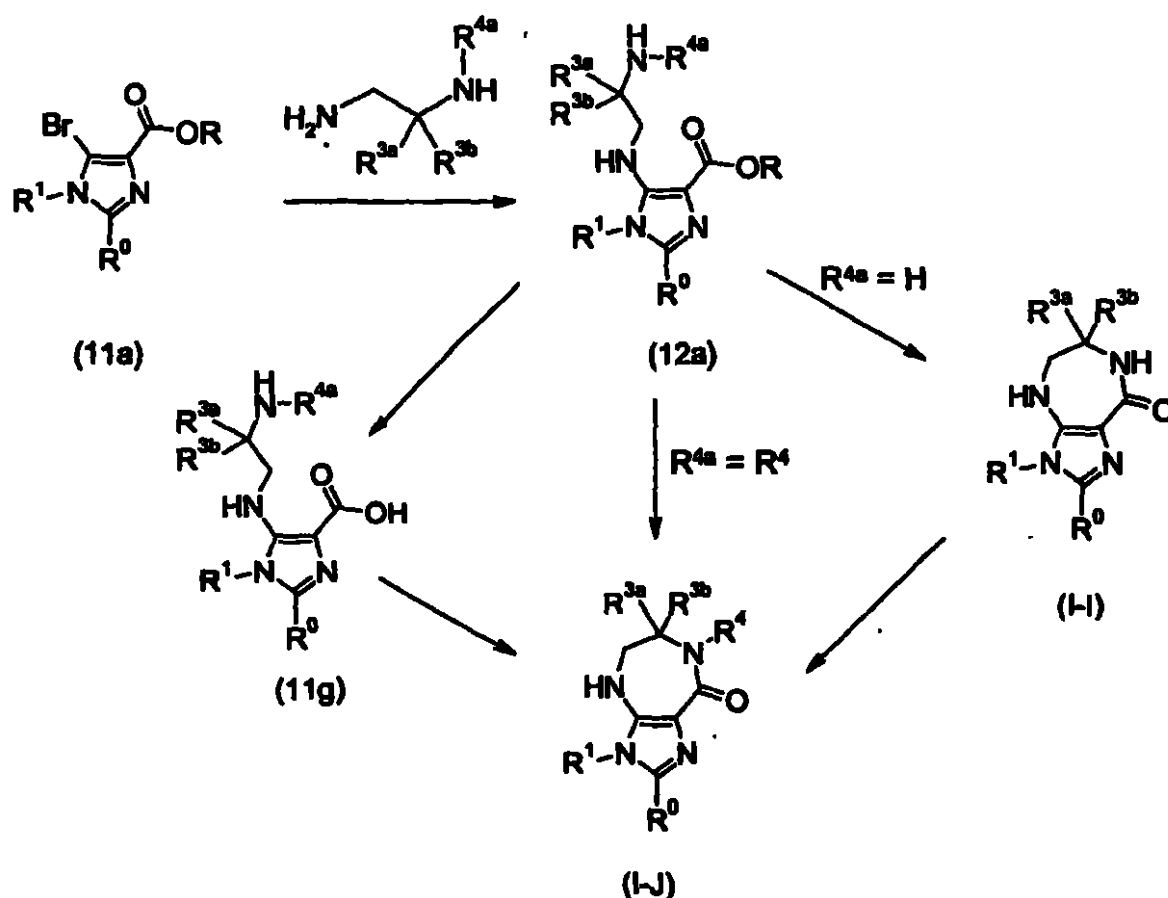
Scheme XI

The intermediate (11a), prepared as shown in Scheme IX for compound (9d, L = Br), can be treated with an ammonia equivalent such as lithium bis(trimethylsilyl)amide in the presence of a catalytic amount of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ and a phosphine ligand such as $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ in a non-polar solvent (e.g., toluene) at temperatures ranging from 23 °C to reflux

34
35

to give intermediate (11b). Examples of related procedures are described by Lee et al. in Organic Letters, 3, 2729-273 (2001). Treatment of (11b) with an appropriately protected amino aldehyde derivative (11c) (such as *tert*.-butyl N-(2-oxoethyl)carbamate when $R^{4a} = H$), wherein R^{4a} is either hydrogen or R^4 , and a reducing reagent (e.g., sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride) can provide intermediate (11e) (see, e.g., EP 1329160). Alternatively, amine (11b) can be acylated with acid (11d) under standard conditions to give an amide, which can then be reduced (e.g., BH_3) to give amine (11e) as described above. Hydrolysis of the carboxy-protecting group in (11e) with aqueous K_2CO_3 in an alcoholic solvent or with an alkali base such as KOH in a polar solvent (e.g., ethanol) can provide intermediate (11f). Deprotection of the amino group in (11f) using standard methods can provide intermediate (11g), which can undergo cyclization as previously described to form lactam (I-I, $R^{4a} = H$) or compound (I-J, $R^{4a} = R^4$). Alternatively, the amino protecting group in (11e) can be removed and the product treated with a base (e.g., sodium methoxide) in an alcoholic solvent (e.g., methanol) or an acid (e.g., PPA) to form the lactam (I-I, $R^{4a} = H$) or compound (I-J, $R^{4a} = R^4$) as described previously. Compounds of formula (I-J) and (I-K) can be prepared from (I-I) as described for pyrazolyl analogs (I-D) and (I-E) in Schemes V-VII.

Compounds of formula (I-J) can also be prepared from compound (I-I) via the route shown in Scheme XII.



Scheme XII

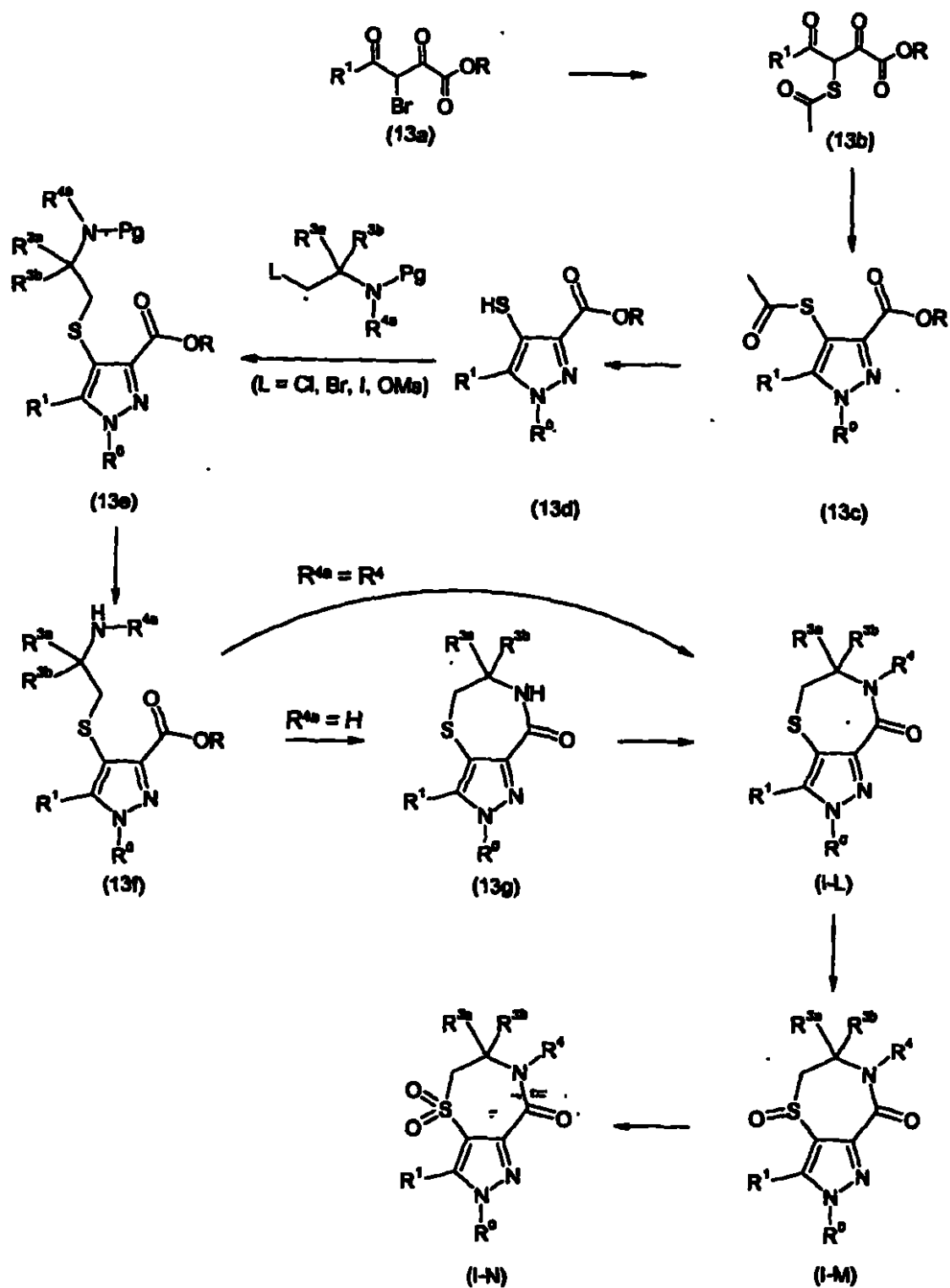
Reaction of intermediate (11a) with ethylenediamine or an appropriately substituted ethylenediamine derivative and cupric oxide in a solvent such as pyridine in the presence of a base such as potassium carbonate can provide intermediate (12a) which can undergo cyclization under basic (NaOMe/MeOH) or acidic (PPA) conditions to provide intermediate (11h, R^{4a} = H) or compound (I-I, where R^{4a} = R⁴). Alternatively, ester (12a) may be hydrolyzed to provide acid (11g). Methods described in Scheme XI can be used to convert intermediate (11g) and compound (I-I) to compounds of Formula (I-J).

Representative examples of compounds of Formula (I-I), (I-J) or (I-K) that may be prepared by procedures described above in Schemes XI and XII include: 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-methyl-7-

35
36

(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-one; and 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-one.

Scheme XIII describes the preparation of compounds of formula (I-L), (I-M), and (I-N) where A is nitrogen, B is carbon, and X is S, SO, or SO₂.



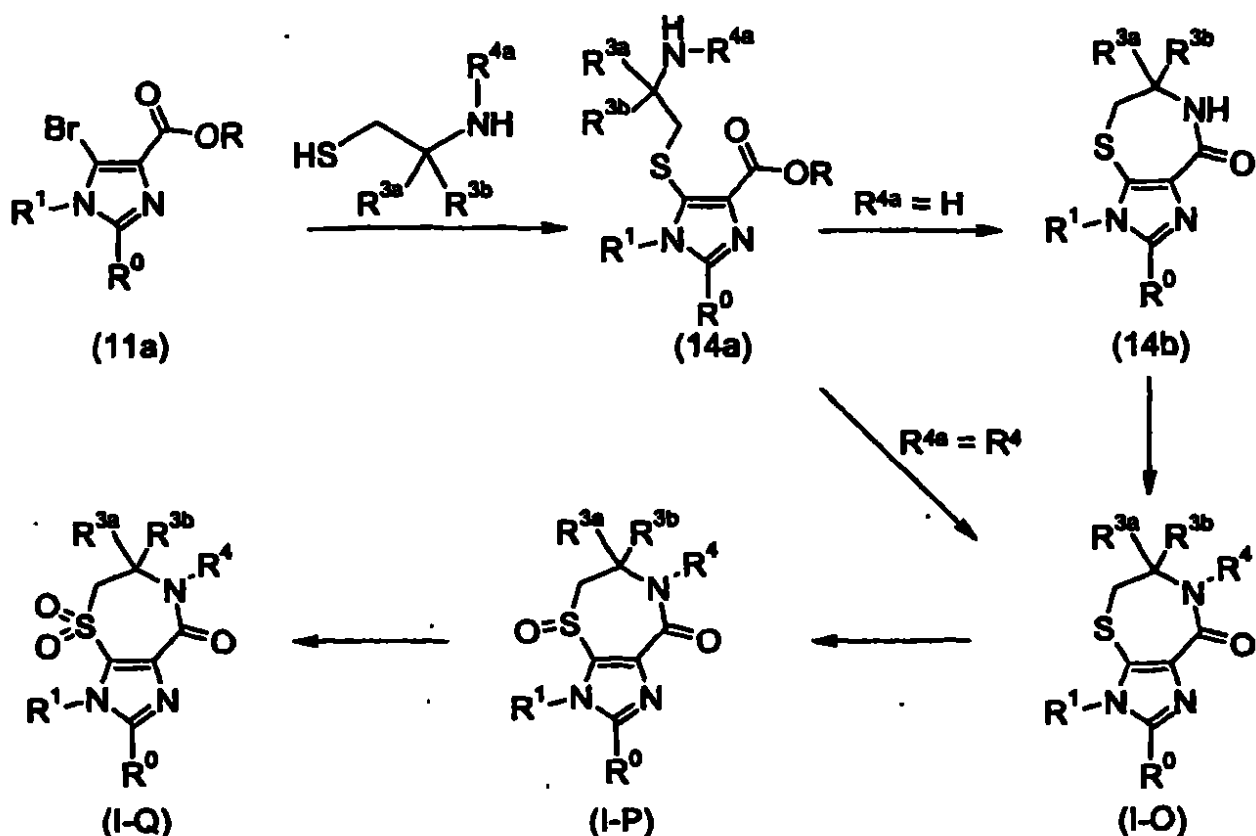
Scheme XIII

36
37

Compound (13a, see Andreichikov et al., J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), 23(4), 798-792 (1987)) is reacted with thioacetic acid in a polar aprotic solvent (e.g., ether or THF) in the presence of an amine base (e.g., triethylamine) at temperatures ranging from 0 °C to 100 °C to give intermediate (13b). Condensation of (13b) with a substituted hydrazino derivative (R^0NHNH_2) in the presence of an acid catalyst (e.g., sulfuric acid, acetic acid) in a solvent such as ethanol, isopropanol, or toluene can provide the pyrazolyl intermediate (13c). Removal of the thioacetyl protecting group with a reducing agent such as $LiBH_4$ in a polar solvent such as THF at temperatures ranging from 0° to 80°C can provide the 4-mercapto-1H-pyrazole-3-carboxylic acid alkyl ester derivative (13d). Compound (13d) can be reacted with an appropriately substituted or unsubstituted β -haloethylethylamine derivative where the amino group is protected with a suitable group (i.e., Pg) in the presence of a mild base (e.g., Na_2CO_3 , K_2CO_3). Deprotection of the amino group under standard conditions can provide compounds such as (13f) which can be cyclized in the presence of acid (e.g., PPA) or base (e.g., NaOMe/MeOH) as described earlier. Alkylation of (13g) using procedures analogous to those shown in Scheme IV can yield compounds such as (I-L). Compound (I-L) can be converted to the corresponding sulfoxide (I-M) or sulfone (I-N) using an oxidizing agent such as m-chloroperbenzoic acid (m-CPBA) or an oxaziridine, with the oxidation state of the sulfur atom dependent on the reaction time.

Representative examples of compounds of Formula (I-L), (I-M) and (I-N) that may be prepared by the procedures described above in Scheme XIII include: 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; and 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one.

Scheme XIV describes the preparation of compounds of Formula (I-O), (I-P), and (I-Q) where A is carbon, B is nitrogen, and X is S, SO, or SO₂.



Scheme XIV

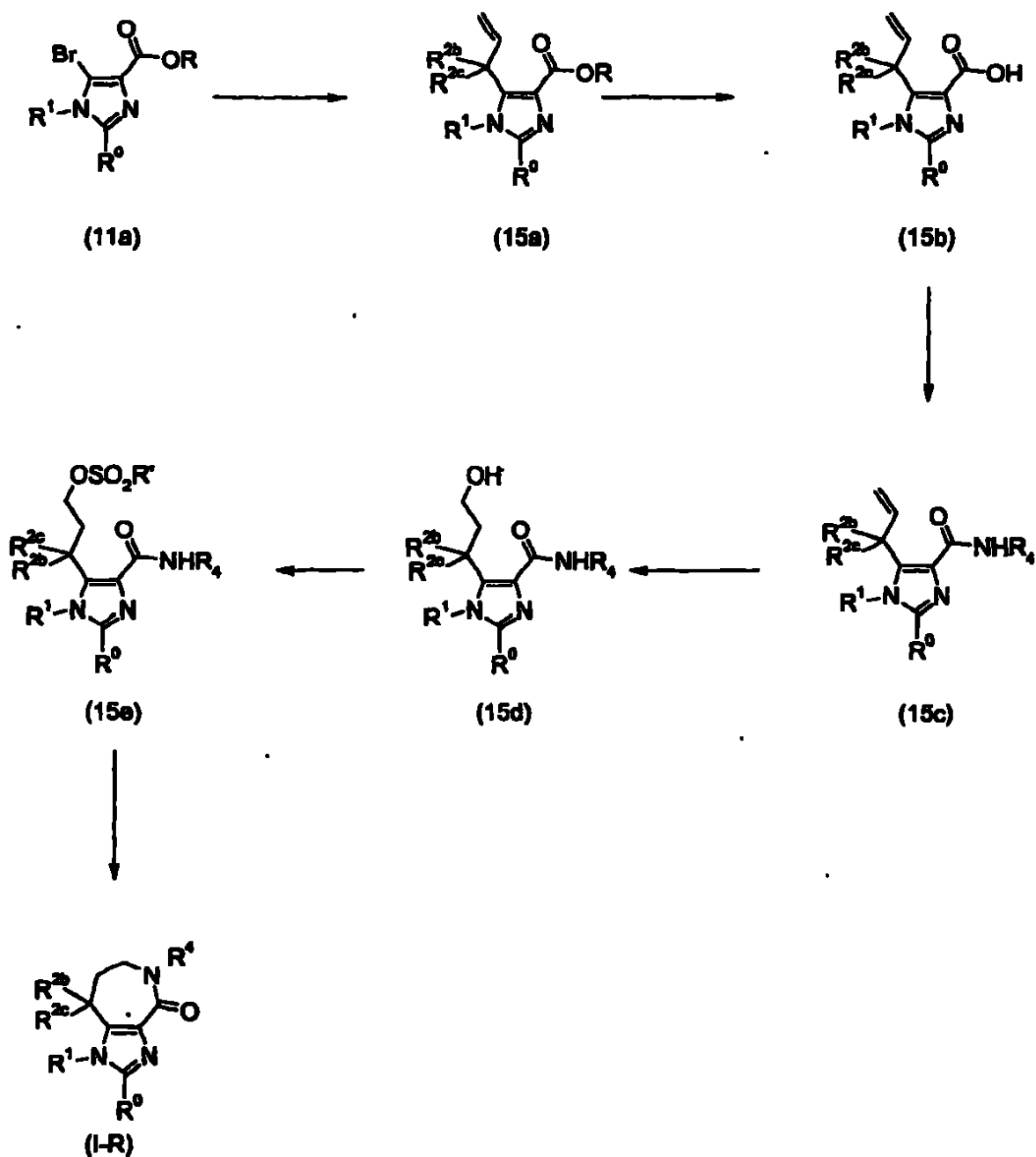
Compound (11a) can be reacted with cysteamine or a substituted 2-amino-
 5 propane-1-thiol derivative in a solvent such as DMF in the presence of a base such as
 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) to provide intermediate (14a) which can then
 be cyclized under acidic (e.g., polyphosphoric acid (PPA)) or basic (e.g.,
 NaOMe/MeOH) conditions to yield intermediate (14b, R^{4a} = H) or compound (I-O, R^{4a} =
 R⁴). Alkylation of (14b) using procedures analogous to those shown in Scheme V can
 10 yield compounds such as (I-O). Compound (I-O) can be converted to the corresponding
 sulfoxide (I-P) or sulfone (I-Q) using an oxidizing agent as previously described.

Representative examples of compounds of Formula (I-O), (I-P), and (I-Q) that
 may be prepared by the procedures described above in Scheme XIV include: 2-(2-
 chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-
 15 triaza-azulen-8-one; 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-
 trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4λ⁴-thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one; 2-(2-

chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one; and 2-(2-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-azulen-8-one.

Compounds of Formula (I-R) where A is carbon, B is nitrogen, and X is

5 C(R^{2b})(R^{2c}) can be prepared as shown in Scheme XV.



Scheme XV

The imidazolyl intermediate (11a) can be converted into intermediate (15e) by methods analogous to those described in Scheme IV. Treatment of (15e) with a strong base (e.g., sodium hydride) in an aprotic solvent (e.g., THF) can provide compounds of formula (I-R).

Representative examples of compounds of Formula (I-R) that may be prepared by the procedures described above in Scheme XIV include: 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-5-(2,2-difluoropropyl)-1,6,7,8-tetrahydro-5H-1,3,5-triaza-azulen-4-one; 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-5H-1,3,5-triaza-azulen-4-one; and 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-8,8-dimethyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-5H-1,3,5-triaza-azulen-4-one.

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 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, palmitate, pamoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. These 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,

38
39

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).

5 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
10 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 (C₁-C₈)alkyl, (C₂-
15 C₁₂)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-
20 (alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional
25 group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₈)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₈)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group
30 is independently 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 hydroxy-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 (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)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, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)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 (including intermediates) 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 the intermediates or compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{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 ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) 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., ^2H) 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 presence of one or more of the excipients described above. The dissolution rate of poorly water-soluble compounds may be enhanced by the use of a spray-dried

40
41

dispersion, such as those described by Takeuchi, H., et al. in "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987).

The compound of the present invention is typically formulated into
5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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,
30 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-amnesic 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., intermittent 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, neurodegenerative movement disorders, spinal cord injury, damage of the central nervous system (e.g., trauma),

4/
42

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
5 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
10 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.

15 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
20 with the compounds of the present invention include anti-obesity agents such as apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY₃₋₃₆ or analogs thereof, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3
25 adrenergic receptor agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT_{2c} agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydropstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), Neuropeptide-Y antagonists, thyromimetic agents,
30 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.

5 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
10 YY₃₋₃₆ 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
15 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 PYY₃₋₃₆ (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.

20 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 hydrochloride (also known under the tradename Zyban™) and nicotine replacement therapies), agents to treat erectile dysfunction (e.g., dopaminergic agents, such as apomorphine), ADD/ADHD
25 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-
30 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 (ProzacTM)); cognitive improvement agents (e.g., donepezil hydrochloride (AirceptTM) and other acetylcholinesterase inhibitors); neuroprotective agents (e.g., memantine); antipsychotic medications (e.g., ziprasidone (GeodonTM), risperidone (RisperdalTM), and olanzapine (ZyprexaTM)); insulin and insulin analogs (e.g., LysPro Insulin); GLP-1 (7-37) (Insulinotropin) and GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonylureas and analogs thereof: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glypizide[®], glimepiride, repaglinide, meglitinide; biguanides: metformin, phenformin, buformin; α 2-antagonists and imidazolines: midaglitazole, isaglitazole, deriglitzole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linoglitazole, A-4166; glitazones: ciglitazone, Actos[®] (pioglitazone), englitazone, troglitazone, darglitazone, Avandia[®] (BRL49653); fatty acid oxidation inhibitors: ciomoxir, 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-388,398; 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 (SymlinTM), 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
5 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,
10 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,
15 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.

20 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.
25 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
30 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.

44
45

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 condition 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 the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents can be effected orally or non-orally (e.g., by injection).

An amount of a compound of the present invention or combination of a compound of the present invention with an anti-obesity agent 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).

5 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 in a 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

30 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.

25
46

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.

5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 MHz for proton. 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; bs, broad singlet; 2s, two singlets. Atmospheric pressure chemical ionization mass spectra (APCI) were obtained on a Fisons™ Platform II Spectrometer (carrier gas: acetonitrile: available from Micromass Ltd, Manchester, UK). Chemical ionization mass spectra (CI) were obtained on a Hewlett-Packard™ 5989 instrument (ammonia ionization, PBMS: available from Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Electrospray ionization mass spectra (ES) were obtained on a Waters™ ZMD instrument (carrier gas: acetonitrile: available from Waters Corp., Milford, MA). Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed

46
47

(approximately 3:1 for $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -containing ions and 1:1 for $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -containing ions) and the intensity of only the lower mass ion is given. In some cases only representative ^1H NMR peaks are given. MS peaks are reported for all examples. Optical rotations were determined on a PerkinElmerTM 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc.,
5 Wellesley, MA) using the sodium D line ($\lambda = 589 \text{ nm}$) at the indicated temperature and are reported as follows $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentration ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), and solvent.

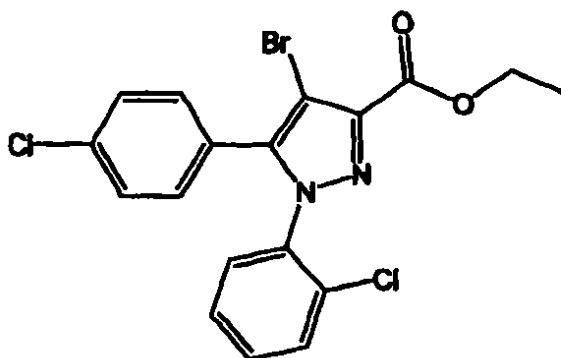
Column chromatography was performed with either BakerTM silica gel (40 μm ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM SciencesTM, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Flash 40 BiotageTM columns (ISC, Inc., Shelton, CT) under low nitrogen
10 pressure.

The 1,5-disubstituted 1H-pyrazole-3-carboxylic acid ester starting materials were prepared using procedures analogous to those described in U.S. Patent No. 5,624,941 (Example No.1) for the preparation of methyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate.

15 The following section provides representative examples of useful intermediates that may be used in the synthesis of compounds of the present invention.

Intermediates

Preparation of Intermediate 4-Bromo-5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1a):

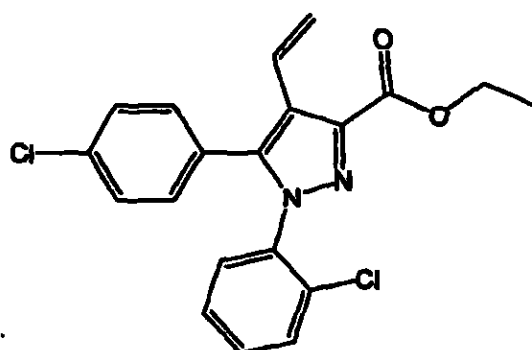


(I-1a)

20 Bromine (15 ml, 294 mmol) was added in one portion to a cooled (ice/water bath) stirred solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (26.6 g, 73.6 mmol) in acetic acid (300 ml). After 45 minutes, the reaction

was concentrated *in vacuo*, the solids slurried in diethyl ether (100 ml), filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound (**1-1a**) as a light-yellow colored solid, 29.6 g.

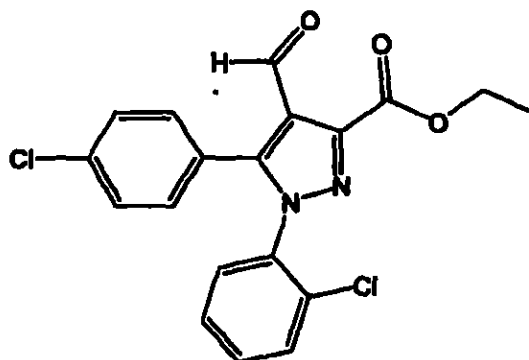
Preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-vinyl-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (**1-1b**):



(**1-1b**)

A solution of 4-bromo-5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **1-1a** (5.2 g, 11.9 mmol), tributylvinyltin (7.0 ml, 23.8 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.7 g, 0.6 mmol) in DMF (12 ml) was heated at 110°C for 18 hours. The dark solution was cooled, partitioned between ethyl ether/water, the organic layer washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a semi-solid. This semi-solid was stirred with cyclohexanes (35 ml) and filtered to afford the title compound (**1-1b**) as a white solid, 3.0 g.

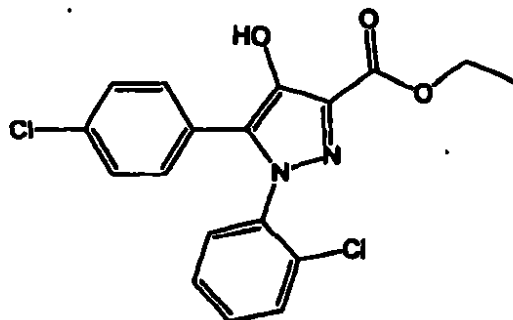
Preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (**1-1c**):



(I-1c)

A solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-vinyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **I-1b** (2.9 g, 7.5 mmol), osmium tetroxide (8 mg, 0.08 mmol) and N-methylmorpholine-N-oxide (1.1 g, 8.2 mmol) in dioxane (24 ml)/water (6 ml) was stirred at ambient temperature for 18 hours, then sodium periodate (16 g, 75 mmol) was added and stirring was continued for 3.5 hours. The thick slurry was diluted with ethyl acetate (100 ml), filtered and solids washed 2x with ethyl acetate. The combined filtrates were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a solid mass. The solids were slurried in hot hexanes (30 ml), cooled, filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound (I-1c) as a tan solid, 2.2 g.

Preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1d):

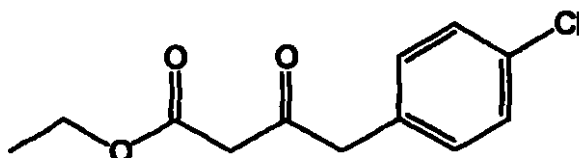


(I-1d)

To a stirred solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **I-1c** (2.2 g, 5.8 mmol) in dichloromethane (22 ml) was added *m*-chloroperbenzoic acid (2.9 g (50% purity), 8.4 mmol) and the resulting slurry was stirred for 6 hours. The mixture was diluted into ethyl ether, washed with half-saturated aqueous sodium bicarbonate, water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid, 3.5 g. To a slurry of this material in methanol (20 ml), was added triethylamine (1 ml) to produce a solution. After 45 minutes, the reaction was concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid. This material was purified by silica gel chromatography (CombiFlash Instrument, 120 g silica gel column, 5-25% gradient of ethyl acetate/hexanes to afford the title compound (I-1d) as a yellow solid, 1.5 g.

The following describes an alternative procedure for the preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1d).

5 Preparation of Intermediate 4-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-butyric Acid Ethyl Ester (I-2a):



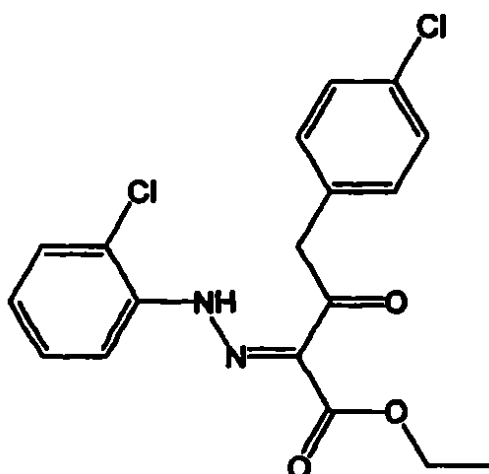
(I-2a)

To a cooled (0°C), stirred solution of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (78.5 g, 0.54 mol) in dichloromethane (200 ml) was added pyridine (105 ml) dropwise over a 30-minute period. A solution of 4-chlorophenylacetyl chloride (100 g, 0.53 mol) in dichloromethane (150 ml) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0°C, then cooling bath was removed, and stirring was continued an additional 2 hours. Reaction mixture was poured over 2N hydrochloric acid (aq.)/ice, layers separated and the aqueous layer washed with dichloromethane (2 x 150 ml). Combined organic layers were washed with 2N hydrochloric acid (aq.) (2 x 150 ml), brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a solid.

The material obtained above was slurried in ethanol (1 liter), heated to reflux for 3 hours, then cooled and concentrated *in vacuo*. The oily residue was fractionally-distilled under vacuum to afford the title compound (I-1a) as a clear oil, 108 g.

48
49

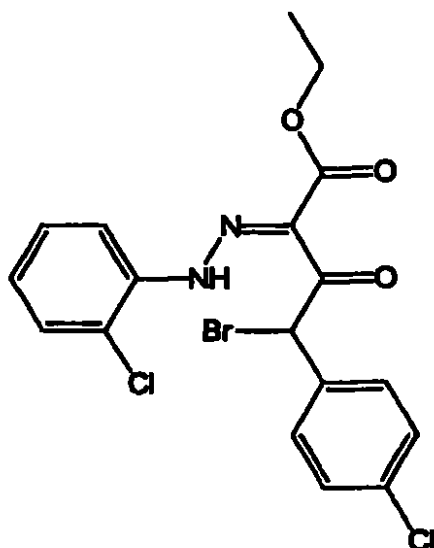
Preparation of Intermediate 4-(4-Chlorophenyl)-2-[(2-chlorophenyl)-hydrazono]-3-oxobutyric Acid Ethyl Ester (I-2b):



(I-2b)

A solution of sodium nitrite (3.4 g, 50.4 mmol) in water (15 ml) was added dropwise over an hour period to a cooled (0°C), stirred solution of 2-chloroaniline (6.4 g, 50.4 mmol) in acetic acid (50 ml)/water (7 ml). Then a solution of 4-(4-chloro-phenyl)-3-oxo-butyric acid ethyl ester (10 g, 42 mmol) in acetic acid (30 ml) was added dropwise over a 30-minutes period to produce an orange slurry (20 ml of water added to aid stirring). After an additional hour, the mixture was filtered, solids washed with water and air-dried. Solids slurried in ethanol (75 ml) for 30 minutes, filtered, solids washed with methanol and dried *in vacuo* to afford the title compound (I-2b) as an orange solid, 11.0 g.

Preparation of 4-Bromo-4-(4-chlorophenyl)-2-[(2-chlorophenyl)-hydrazono]-3-oxobutyric Acid Ethyl Ester (I-2c):



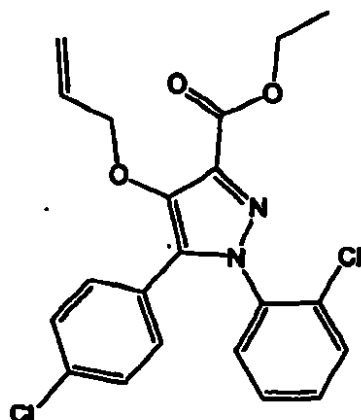
(I-2c)

A stirred slurry of 4-(4-chlorophenyl)-2-[(2-chlorophenyl)-hydrazono]-3-oxobutyric acid ethyl ester **I-2b** (10.0 g, 26 mmol) and copper(II) bromide (13.4 g, 59.8 mmol) in ethyl acetate (100 ml)/chloroform (100 ml) was heated at 60°C for 3 hours. Reaction mixture cooled and filtered through diatomaceous earth washing with chloroform. The filtrate was diluted with dichloromethane, washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (I-2c) as a red oil, 12.1 g.

10 Preparation of intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1d):

A mixture of 4-bromo-4-(4-chloro-phenyl)-2-[(2-chloro-phenyl)-hydrazono]-3-oxobutyric acid ethyl ester (12.1 g, 26 mmol) and sodium acetate (10.8 g, 130 mmol) in methanol (100 ml) was heated at reflux for 4 hours, cooled, concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a solid. A slurry of this material in cyclohexane was heated to reflux and allowed to stir at ambient temperature for 2 hours, and filtered to afford the title compound (I-1d) as a yellow solid (I-1d), 6.5 g.

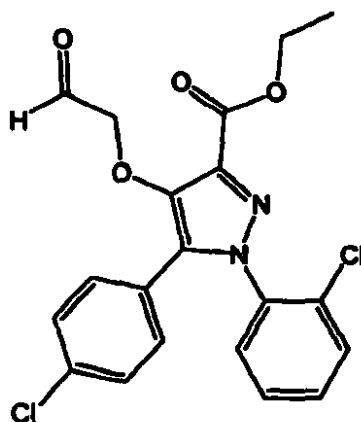
20 Preparation of Intermediate 4-Allyloxy-5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1e):

49
50

(I-1e)

To a slurry of sodium hydride (39 mg of 60% in oil) in DMSO (2.4 ml) was added 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester I-1d (300 mg, 0.8 mmol) and the mixture was agitated for 45 minutes. Allyl bromide (0.1 ml, 1.2 mmol) was added and stirring was continued for 4.5 hours. The reaction solution was diluted into ethyl acetate, washed with water (2x), brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (I-1e) as an orange oil, 340 mg. This material was taken onto the next step without further purification.

Preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-(2-oxoethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1f):

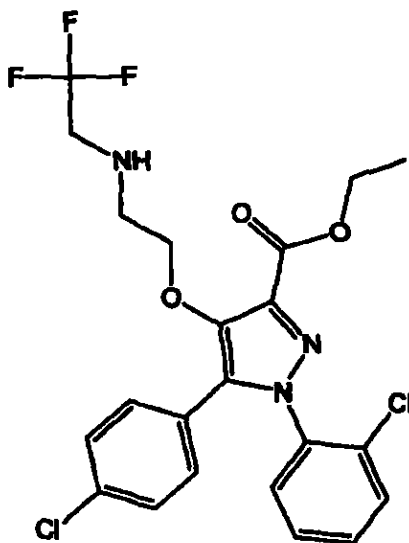


(I-1f)

To a stirred solution of 4-allyloxy-5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester I-1e (337 mg, 0.8 mmol) osmium tetroxide (53

microliters of a 0.15 M solution in water) and N-methylmorpholine-N-oxide (120 mg, 0.9 mmol) in dioxane (2.4 ml)/water (0.6 ml) was stirred at ambient temperature for 18 hours, then sodium periodate (1.7 g, 8.1 mmol) was added and stirring was continued for 3.5 hours. The thick slurry was diluted with ethyl acetate (100 ml), filtered and solids washed 2x with ethyl acetate. The combined filtrates were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford an oil. Silica gel chromatography (25% ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound (I-1f) as a colorless foam, 130 mg.

10 Preparation of intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-1g):

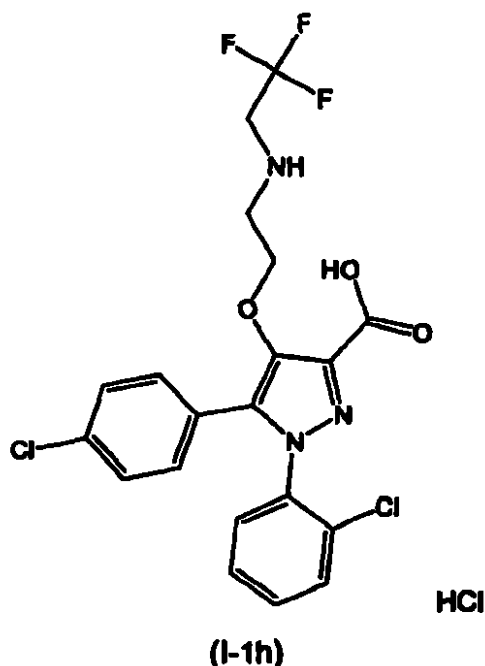


(I-1g)

A solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-(2-oxoethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester I-1f (40 mg, 0.1 mmol), 2,2,2-trifluoroethylamine (14 mg, 0.14 mmol), sodium triacetoxyborohydride (30 mg, 0.14 mmol) and acetic acid (6 microliters, 0.1 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.5 ml) was stirred for 18 hours. The reaction was partitioned between ethyl acetate/saturated aqueous sodium bicarbonate, the organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (I-1g). This oil was taken on to the next step without further purification.

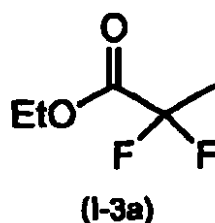
50
51

Preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid, Hydrochloride (I-1h):



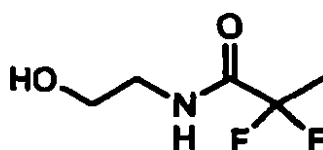
5 A solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester I-1g (48 mg, 0.1 mmol) and 6 N aqueous KOH (0.1 ml) in ethanol (1 ml) was heated at 50°C for 2 hours. The reaction solution was cooled, acidified with concentrated aqueous hydrochloric acid, and concentrated *in vacuo* to a solid. These solids were slurried with ethanol,
10 filtered and the remaining mass was washed with additional portions (2x) of ethanol. The combined filtrates were concentrated *in vacuo* to afford the title compound (I-1h), which was taken on the next step without further purification.

15 **Preparation of Intermediate 2,2-Difluoro-propionic acid ethyl ester (I-3a):**



(Diethylamino)sulfur trifluoride (125 g, 780 mmol) was added dropwise to stirred, cooled (0°C) ethyl pyruvate (71 ml, 650 mmol). The reaction was allowed to warm to ambient temperature overnight, then quenched by slowly pouring over an ice/water mixture and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was fractionally distilled at ambient pressure (110-115°C) to afford the title compound (I-3a) as a colorless oil, 55.6 gm.

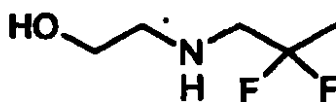
Preparation of Intermediate 2,2-Difluoro-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide (I-3b):



(I-3b)

2,2-Difluoro-propionic acid ethyl ester I-3a (10.1 g, 70 mmol) was added dropwise to stirred, cooled (0°C) ethanolamine (4.4 ml, 70 mmol) and the resulting solution was allowed to stir at ambient temperature for 4 hours. Concentration of the reaction mixture *in vacuo* afforded the title compound (I-3b) as a solid, 11.2 g.

Preparation of Intermediate 2-(2,2-Difluoro-propylamino)-ethanol (I-3c):



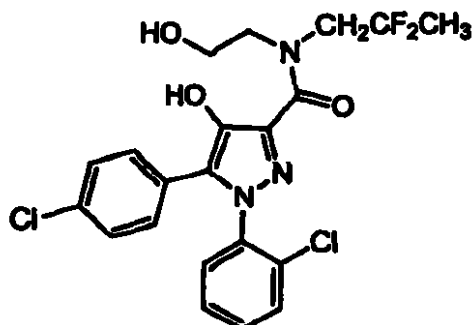
(I-3c)

To a stirred solution of lithium aluminum hydride (5.5 g, 146 mmol) in diethyl ether (85 ml) was added a solution of 2,2-difluoro-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide (11.2 g, 73 mmol) in diethyl ether (55 ml) dropwise at such a rate to maintain a gentle reflux. After an additional 1.5 hours, the reaction was quenched with sodium sulfate decahydrate, diluted with ethyl acetate and allowed to stir for 18 hours. The mixture was filtered with the aid of diatomaceous earth, washing with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* and fractionally distilled (11 torr, collecting fractions distilling at 75-88°C) to afford the title compound (I-3c) as a colorless oil, 4.5 g.

57
52

Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amide (I-3d):

5

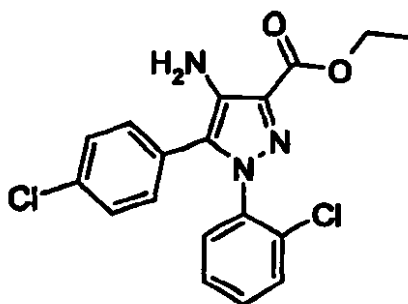


(I-3d)

A stirred mixture of 1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **I-3c** (15 g, 40 mmol) and 2-(2,2-difluoro-propylamino)-ethanol (16.5 g, 120 mmol) were heated at 125°C for 18 hours. The reaction solution was cooled, diluted into ethyl acetate, washed with 1N aq. HCl, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was chromatographed on silica gel (20% to 40% ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (I-3d) as an oil, 10 g.

15

Preparation of Intermediate 4-Amino-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-4a):



(I-4a)

To a solution of LiN(TMS)₂ (1.0 M in THF, 100 ml, 100 mmol) in 400 ml diethyl ether at -78 °C under nitrogen, 1-(4-chlorophenyl)ethanone (14.3 ml, 110 mmol) in 80

20

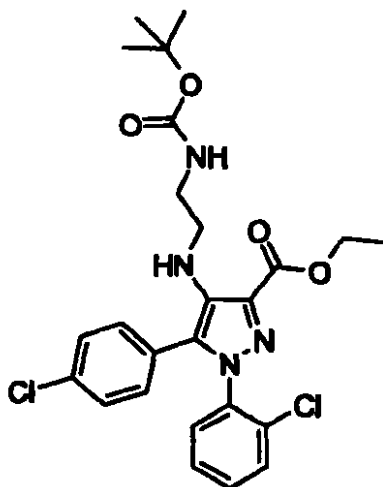
ml ether was added dropwise *via* addition funnel. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at -78°C for 40 minutes. Oxalic acid diethyl ester (14.3 ml, 105 mmol) was added in one portion *via* syringe. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The pale white precipitate that formed was
5 collected by filtration. The solid was dried *in vacuo* to give 4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid ethyl ester lithium salt (24.0 g, 92%).

A portion of the product from the previous step (10 g, 38.37 mmol) was dissolved in 400 ml acetic acid. After the solution was cooled to 10°C with an ice-water bath, a concentrated aqueous solution of sodium nitrite (2.86 g, 40.29 mmol) was added
10 dropwise, keeping the temperature between 10° and 15°C . The reaction mixture was stirred for another 45 minutes, and 2-chlorophenylhydrazine HCl salt (8.5 g, 46.04 mmol) was added in portions. Stirring was continued for 3 hours. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was poured into 600 ml ice-cold water. A yellow solid precipitated and after 2 hours it was collected, washed with water and dried to give
15 crude 4-(4-chlorophenyl)-2-[(2-chlorophenyl)hydrazono]-3-nitroso-4-oxobutyric acid ethyl ester which was used in the next step without further purification.

The yellow solid obtained from last step was redissolved into *i*-PrOH and 1 ml concentrated H_2SO_4 was added. The reaction mixture was heated to 60°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into ice- NaHCO_3
20 (saturated aqueous). The precipitate was collected by filtration and dried to give 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-nitroso-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester. It was used for next step without further purification.

The product obtained from the last step was dissolved in 200 ml of ethyl acetate and 200 ml of water. Sodium dithionite was added until the disappearance of 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-nitroso-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester
25 was confirmed by TLC (ethyl acetate/hexane, 50/50). Then the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The red solid obtained was further purified by plug filtration (silica, ethyl acetate/hexane, 50/50) to give 4-amino-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester 1-4a
30 (21.86 g, 76%). MS: 376.1 ($\text{M}+1$)⁺.

Preparation of Intermediate 4-(2-tert-Butoxycarbonylaminoethylamino)-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-4b):



(I-4b)

5

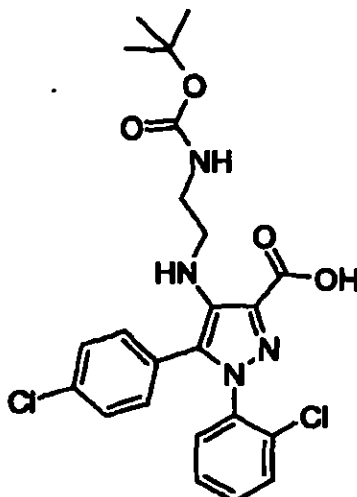
To a solution of 4-amino-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-4a, 1.88 g, 5 mmol) and (2-oxo-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1590 mg, 10 mmol) in 1,2-dichloroethane (60 ml) at room temperature was added glacial acetic acid (858 microliters, 15 mmol) and NaBH(OAc)₃ (2540 mg, 12 mmol). The reaction mixture was stirred for 23 hours, then additional (2-oxo-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (500 mg, 3.14 mmol) and NaBH(OAc)₃ (1000 mg, 4.7 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for an additional 24 hours, quenched with 1 N NaOH, and diluted with CH₂Cl₂. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 0.5 M aqueous citric acid, 1 N NaOH, and saturated aqueous NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on a Biotage 40+M column using CH₂Cl₂/MeOH (100:1) to give the desired product I-4b (900 mg): +ES MS (M+1) 519.5.

10

15

20

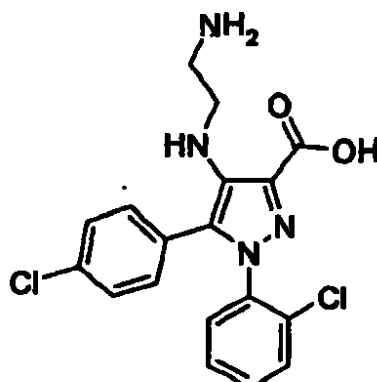
Preparation of Intermediate 4-(2-tert-Butoxycarbonylaminoethylamino)-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid (I-4c):



(I-4c)

- 5 To a solution of 4-(2-tert-butoxycarbonylaminoethylamino)-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-4b, 900 mg) in ethanol (50 ml) at room temperature was added 1 N KOH (25 ml). The reaction mixture was heated at 50°C for 2 hours, cooled to room temperature, diluted with saturated aqueous NaCl, and acidified to pH 3 with 3N HCl. The aqueous solution was extracted with EtOAc (2x)
- 10 and the combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give the product I-4c as an amorphous glass (879 mg): +ES MS (M+1) 491.5.

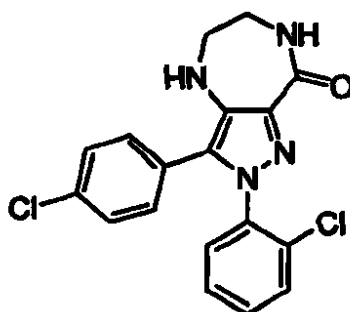
Preparation of Intermediate 4-(2-Aminoethylamino)-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid (I-4d):



(I-4d)

A solution of 4-(2-tert-butoxycarbonylaminoethylamino)-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4c**, 879 mg) in 2:1 conc HCl/EtOH (12 ml) was allowed to stand at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum to give the desired product **I-4d**: +ES MS (M+1) 391.4.

Preparation of Intermediate 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one (I-4e):



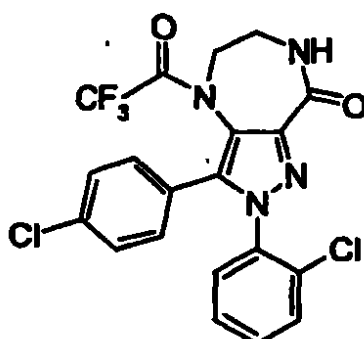
(I-4e)

Diisopropylethylamine (209 microliters, 1.2 mmol) was added slowly via syringe to a solution of 4-(2-aminoethylamino)-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (**I-4d**, 228 mg, 0.53 mmol) and HATU (456 mg, 1.2 mmol) in anhydrous DMF (30 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 17 hours, diluted with saturated aqueous NaCl, and extracted with EtOAc (2x). The combined EtOAc extracts were washed with 0.5 M citric acid, 1 M K₂CO₃, and saturated aqueous NaCl, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was slurried with CH₂Cl₂

and the organic solvent decanted, a process that was repeated twice. The combined organic solutions were concentrated *in vacuo* and the residue was purified on a chromatotron using 4 mm plates and a solvent gradient of 100% EtOAc to 10:1 EtOAc/MeOH to give **1-4e** as a colorless solid (82 mg): +ES MS (M+1) 373.4.

5

Preparation of 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-(trifluoroacetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one (1-4f):

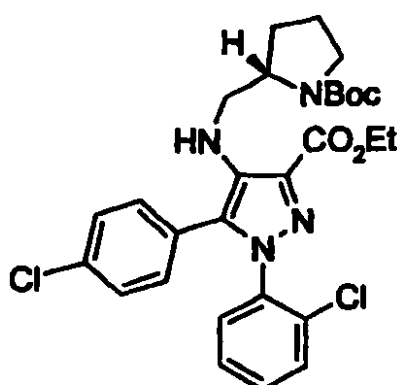


(1-4f)

10 To a solution of 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on (**1-4e**, 49 mg, 0.13 mmol) and NEt₃ (21 microliters, 0.15 mmol) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) at 0°C was slowly added triflic anhydride (20 microliters, 0.144 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 1 hour. Removal of an aliquot for analysis via APCI mass
13 spectrometry revealed only starting material present. Additional NEt₃ (31 mg) and triflic anhydride (50 mg) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then was diluted with saturated aqueous NaCl. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 0.5 M citric acid, 1 M K₂CO₃, and saturated aqueous
20 NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified via a chromatotron using 1 mm plates and 100% EtOAc as solvent to give **1-4f** (45 mg): +ES MS (M+1) 469.2.

Preparation of (L)- 4-[(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (1-5e):

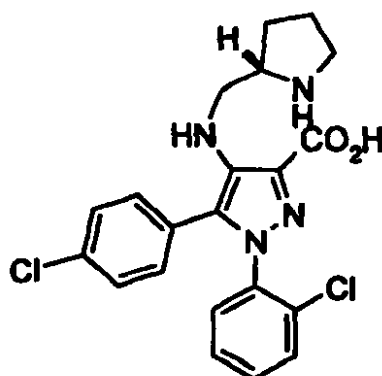
25



(I-5a)

Glacial acetic acid (57 microliters, 1 mmol) and NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1.5 mmol) were added to a solution of 4-amino-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (376 mg, 1 mmol) and (L)-2-formyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (N-Boc-L-proline, 239 mg, 1.2 mmol) at room temperature in 1,2-dichloroethane (10 ml). The reaction mixture was stirred for 17 hours and quenched with 1 M NaOH (0.5 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with CH₂Cl₂. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a chromatotron using 4 mm plates and a solvent gradient of 100% CH₂Cl₂ to 20:1 CH₂Cl₂/MeOH to give the desired product I-5a as a colorless white oil (207 mg); +ES MS (M+1) 559.5.

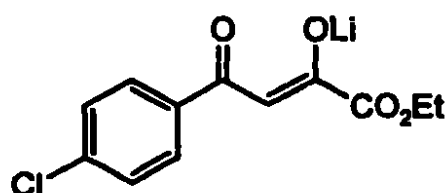
15 Preparation of 1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-((pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid (I-5b):



(I-5b)

A solution of (L)- 4-[(1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-5a, 207 mg, 0.37 mmol) in 2:1 EtOH/1 N KOH (6 ml) was stirred at 50°C for 2 hours. After
5 cooling to room temperature, the reaction mixture was acidified with conc. HCl (~2 ml), stirred for 4 hours, and concentrated under vacuum to give I-5b as a white solid: +ES MS (M+1) 431.4.

Preparation of 4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-but-2-enoic acid ethyl ester lithium salt (I-6a):
10



(I-6a)

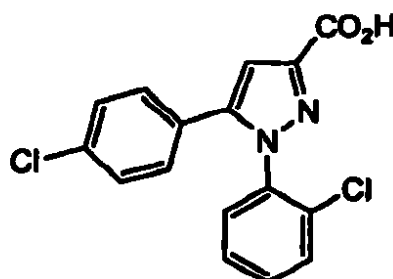
To *tert*-butyl methyl ether (350 ml) was added 149 ml of lithium bis(trimethylsilyl)-amide (1.0 M in tetrahydrofuran, 149 mmol) at room temperature. The resulting solution
15 was cooled to -75°C. 1-(4-chlorophenyl) ethanone (23.28 g, 150.6 mmoles) was added as a solution in 23 ml of *tert*-butyl methyl ether over 3 minutes, keeping internal temperature less than -70°C. The reaction solution was held for 1 hour at -75°C, then diethyl oxalate (22.0 g, 150 mmol) was added neat over 5 minutes keeping internal temperature less than -70°C. The clear dark orange reaction solution was warmed to
20 room temperature over 4 hours. Note: Product began to precipitate at -3°C. The reaction was allowed to stir for 15 hours at room temperature, followed by isolation of precipitated product by filtration. The filtercake was washed with 100 ml of room temperature *tert*-butyl methyl ether and then dried at 60°C and 10 mm for 1 hour to give
25 4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-but-2-enoic acid ethyl ester lithium salt I-6a (36.72 g, 94%) as a powdery yellow solid.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, 1.94H, J=8.7 Hz), 7.66 (d, 0.06H, J=8.7 Hz), 7.43 (d, 1.94H, J=8.7Hz), 7.31 (d, 0.06H, J= 8.3 Hz), 6.37 (s, 0.97H), 5.22 (s, 0.03H), 4.10

(q, 1.94H, J=7.05 Hz), 4.00 (q, 0.06H, J=7.05 Hz), 1.20 (t, 2.91H, J=7.05 Hz), 1.15 (t, 0.09H, J=7.05 Hz). Shows a 97:3 mixture of geometric isomers.

Mass Spec (ESI): M+1= 255.2 (mass of neutral compound)

5 Preparation of 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (I-6b):



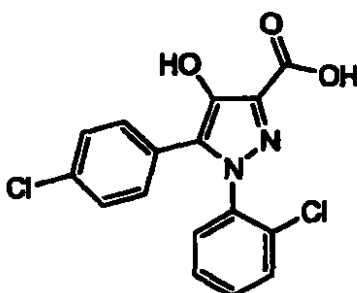
(I-6b)

4-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-but-2-enolic acid ethyl ester lithium salt I-6a
10 (30.26 g, 116 mmoles) was suspended in 242 ml of ethanol. 2-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (20.88 g, 116 mmoles) was added portionwise as a solid over 45 minutes while maintaining an internal temperature between 30-40°C. Note: Reaction mixture goes from a yellow suspension to a dark orange suspension. Reaction stirred for 3 hours while maintaining internal temperature between 25-35°C. An aqueous potassium
15 hydroxide solution (148 ml of 1.8 M solution, 266 mmoles) was added over 20 minutes while maintaining an internal temperature between 20-30°C. The reaction mixture was held for 2.5 hours. Note: Within 30 minutes of potassium hydroxide solution addition, reaction turned almost clear, very dark rust orange in color. Aqueous hydrochloric acid (85 ml of 3.9 M solution, 331 mmoles) was added over 15 minutes while maintaining
20 reaction temperature between 20-30°C. Note: Product precipitated during hydrochloric acid addition. The precipitated product was granulated for 16 hours at room temperature. The crude product was isolated by filtration and the filtercake was washed with 150 ml of water. Note: Filtercake was a yellowish orange solid. After air-drying for 30 minutes, the filtercake was suspended in 480 ml of methanol. This suspension was
25 heated to reflux to give a clear dark orange solution (all solids in solution within 1 hour of reaching reflux) that was held at reflux for 8 hours. The solution was cooled over 4 hours to room temperature, during which time product had precipitated from solution.

The reaction mixture was held at room temperature for 10 hours, followed by cooling to 0°C, and stirring for 1.5 hours. Collection of the precipitate by filtration, washing the resulting filtercake with 150 ml of ice-chilled methanol, and drying at 60°C and 1mm for 3 hours afforded 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 1-6b (29.28 g, 76%) as an off-white solid.

¹H-NMR (CD₃CN): δ 7.58-7.45 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.21 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.10 (s, 1H). Mass Spec (ESI): M+1=333.2

Preparation of 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1-6c):



(1-6c)

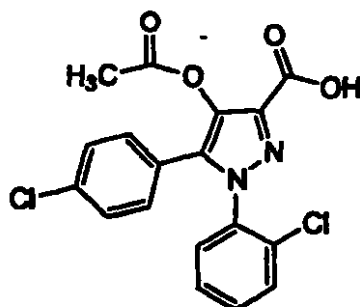
1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 1-6b (628.1 g, 1.88 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (11 liters) to give a clear light orange solution. This solution was cooled to -78°C followed by the addition of hexyllithium (2.0 M solution in hexanes, 2.07 liters, 4.14 mol) over a period of 2 hours while keeping internal temperature less than -70°C. Note: During addition of the first equivalent of hexyllithium, reaction solution remained clear orange, then during addition of second equivalent of hexyllithium, reaction solution turned brown and then very dark green. Reaction mixture held for 20 minutes at -74°C, then warmed to -50°C over 30 minutes and held for 1 hour at this temperature. The reaction was cooled back to less than -70°C, followed by the addition of neat trimethylborate (238 g, 2.01 moles) over 3 minutes while keeping temperature less than -68°C. The reaction solution was then warmed to room temperature over 3 hours. Note: Reaction remained very dark green until reaching room temperature where it turned clear dark orange. Aqueous sodium hydroxide (750mL of 3.0 M, 2.25 mol) was added over 5 minutes to crude reaction

58
57

solution while maintaining an internal temperature of 10-15°C. Concentrated aqueous hydrogen peroxide (253 g, 30 wt%, 2.01 moles) was then added over a period of 30 minutes while maintaining an internal temperature between 10-20°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 3.5 hours. Water (3 liters) was added followed by addition of concentrated aqueous hydrochloric acid (545 ml, 12.1 M, 6.59 mol) over 15 minutes while maintaining a temperature of 20-30°C. Note: pH of crude reaction solution is ~2.5. The tetrahydrofuran and aqueous layers were separated and the aqueous layer was extracted with 4 liters of *tert*-butyl methyl ether. The tetrahydrofuran and *tert*-butyl methyl ether layers were combined, washed with 4 liters of brine, and dried over 2.5 Kg of Na₂SO₄. The crude solution was concentrated *in vacuo* to a thick orange oil containing some fine solids. The crude orange oil was then added to 5 liters of methanol, causing a bright yellow precipitate to crystallize from solution. The precipitated product was granulated for 20 hours at room temperature followed by cooling to 0°C and stirring for 1 hour. The crude product was isolated by filtration and the resulting filtercake was washed with 1 liter of ice-chilled methanol. The filtercake was air-dried for 18 hours. This crude product (390 g) was suspended in 2.1 liters of 2-propanol followed by heating to reflux to give a clear yellow/orange solution. Solution held at reflux for 1 hour, then cooled over a period of 5 hours to 3°C and stirred for 1 hour. The recrystallized product was isolated by filtration and the resulting filtercake was washed with 900 ml of ice-chilled 2-propanol, followed by air-drying for 18 hours. The product was oven-dried for 18 hours at 60°C and 10 mm to afford 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 1-6c (282.9 g, 43%) as an off-white solid.

¹H-NMR (CD₃CN): δ 7.55-7.44 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.7 Hz). Mass Spec (ESI): M+1=349.2

Preparation of 4-Acetoxy-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (1-6d):



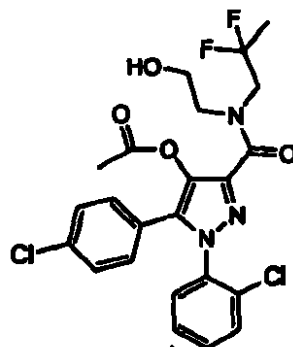
(1-6d)

1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 1-6c (572.0 g, 1.64 mol) was combined with 8 liters of methylene chloride to give an off-white suspension. N,N-Diisopropylethylamine (427.9 g, 3.29 mol) was added over 15 minutes while keeping the temperature between 20-25°C. A clear yellow solution resulted. Acetic anhydride (334.5 g, 3.24 mol) was added over 5 minutes keeping the temperature between 20-25°C. The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The crude reaction solution was washed twice with 4 liters portions of 0.5 M citric acid and once with 4 liters of brine. The crude solution was concentrated *in vacuo* to a total volume of 1 liter. This milky suspension was then added to 4 liters of hexanes causing the desired product to precipitate instantly. The solids were granulated for 30 minutes and then collected by filtration. The filtercake was rinsed with 3 liters of hexanes and then air-dried for 16 hours. The isolated product was then further dried at 60°C and 8 mm for 2 hours. 4-Acetoxy-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 1-6d (601.6 g, 94%) was isolated as a powdery, off-white solid.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7.50 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.28 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.7 Hz), 2.26 (s, 3H). Mass Spec (ESI): M+1=391.2

20

Preparation of Acetic acid 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-3-((2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl)-1H-pyrazol-4-yl ester (1-6e):

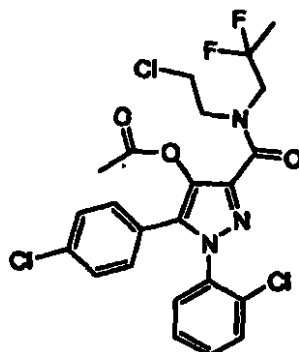
57
58

(I-6e)

4-Acetoxy-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid **I-6d** (581.0 g, 1.48 mol) was dissolved in 10 liters of methylene chloride to give a pale yellow, slightly opaque solution. The solution was filtered through Celite[®] to give a clear green colored solution. 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (296.8 g, 1.64 mol) was added in one portion as a solid at room temperature to give an opaque suspension (addition is slightly endothermic). 4-Methylmorpholine (182.9 g, 1.80 mol) was added over 15 minutes while keeping the temperature between 18-22°C (reaction returned to being yellow in color). Reaction stirred for 3 hours at room temperature, then 2-(2,2-difluoropropylamino)-ethanol (228.3 g, 1.64 mol) was added neat over 10 minutes while keeping the temperature between 20-25°C. The reaction was stirred for 15 hours, then washed twice with 6 liter portions of 10% citric acid and once with 5 liters of brine. The crude product solution was concentrated *in vacuo* to a thick orange oil, then reconstituted in 4 liters of isopropyl ether. After removing 1 liter of distillates precipitate began to form. To the crude product suspension was added 1.5 liters of isopropyl ether and then the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The precipitated solids were collected by filtration and the resulting filtercake was rinsed with 2 liters of room temperature isopropyl ether, followed by air-drying for 16 hours. Acetic acid 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-3-[(2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-1*H*-pyrazol-4-yl ester **I-6e** (603.0 g, 78%) was isolated as a granular off-white solid.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7.50-7.31 (m, 4H), 7.28 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.14 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 4.41-3.41 (m, various rotamers, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (t, 3H, *J*_{H-F}= 19.5 Hz).
Mass Spec (ESI): *M*+1=512.2

Preparation of Acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester (I-6f):



(I-6f)

5 **Method A:** Acetic acid 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-3-[(2,2-difluoropropyl)-(2-hydroxy-ethyl)-carbamoyl]-1H-pyrazol-4-yl ester **I-6e** (580.6 g, 1.12 mol) was dissolved in 10 liters of methylene chloride to give a clear pale yellow solution. After cooling to 0°C, methanesulfonyl chloride (142.4 g, 1.21 mol) was added neat over 5 minutes, followed by addition of neat N,N-diisopropylethylamine (167.9 g, 1.29 mol)

10 over 25 minutes, while keeping the temperature less than 5°C. After stirring 20 minutes at < 5°C, the reaction was warmed to room temperature and stirred for 14 hours. The crude reaction solution was washed twice with 4.5 liter portions of 10% citric acid and once with 4 liters of brine. The crude product solution was concentrated *in vacuo* to give a crude solid, then 2 liters of methanol was added followed by stirring for 1 hour.

15 About half of the crude solid had dissolved in and then crystallized from the methanol. This material was collected by filtration and the resulting filtercake was rinsed with 300 ml of room temperature methanol. This first crop of material was dried at 50°C and 10 mm for 2 hours to give 245.2 g, 41.2% of the title compound as an off-white solid. The crude solid that had not dissolved in and crystallized from methanol was redissolved in

20 1 liter of methylene chloride, then concentrated to a viscous brownish oil. The methanol mother liquor left over from the first crop was concentrated to a total volume of 800 ml and was then combined with the viscous brownish oil. This mixture was warmed in a 40°C waterbath until a clear solution was obtained, then the resulting solution was cooled to 0°C and stirred for 30 minutes, resulting in product precipitation. The

25 precipitate was collected by filtration, and the resulting filtercake was washed with 200

ml of ice-chilled methanol, followed by air-drying for 16 hours. The second crop material (290.9 g, 48.8%) was isolated as an off-white solid. The overall combined yield of first and second crops of acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl-ester 1-6f was 536.1 g (90%).

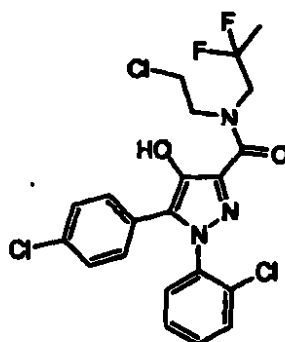
Method B: 1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 1-6b (90.8 g, 260 mmol) was dissolved in 1.7 liters of methylene chloride, giving an off-white suspension. 4-Methylmorpholine (58.5 g, 576 mmol) was added, giving a clear yellow solution, followed by addition of acetyl chloride (22.6 g, 284 mmol) over 10 minutes while maintaining a temperature between 20-30°C. The reaction was stirred for 7 hours at room temperature, then cooled to 0°C. 2-(2,2-Difluoropropylamino)-ethanol (39.8 g, 286 mmol) was added neat over 1 minute followed by addition of 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (49.0 g, 271 mmol) portionwise as a solid over 1 minute. The reaction was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 5 hours, followed by stirring for 12 hours at room temperature. The crude reaction solution was washed twice with 900 ml portions of 0.5 M citric acid and once with 900 ml of brine. Residual water was azeotropically removed through two cycles concentrating off methylene chloride and then adding more methylene chloride. The final crude methylene chloride solution volume was 1.2 liters. This solution was cooled to -2°C followed by addition of neat methanesulfonyl chloride (36.0 g, 311 mmol) and then addition of neat *N,N*-diisopropylethylamine (42.1 g, 324 mmol) over a 10 minute period while maintaining a reaction temperature less than 10°C. The reaction solution was warmed to room temperature over 1 hour, followed by stirring for 20 hours, then washing the methylene chloride solution twice with 800 ml portions of 0.5 M citric acid and once with 800 ml brine. Product rich methylene chloride layer was clear dark orange in appearance (~1.3 liters total volume). Crude solution was concentrated *in vacuo* to ~300 ml, followed by addition of 1 liter of methanol. Resulting solution was concentrated *in vacuo* in a 30°C waterbath by removing 900 ml of distillates. Another 800 ml portion of methanol was added followed by a final concentration *in vacuo* (30°C waterbath) to remove 700 ml of distillates. The final total volume was ~500 ml. The

product rich concentrated solution was held at room temperature for 1 hour (solution was initially hazy, dark orange in appearance, then solids precipitated after ~15 minutes). The mixture was cooled to -10°C and stirred for 1 hour while maintaining temperature less than 0°C . The precipitated solids were collected by filtration, and the resulting filtercake was washed with 50 ml of ice-chilled methanol, followed by air-drying for 15 hours. The isolated solids were further dried at 60°C and 1 mm for 2 hours (loss on drying was only 0.4 g) to give acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester 1-6f (104.0 g, 75%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 7.49-7.47 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, rotamers, $J=8.7$ Hz), 7.14 (d, 2H, rotamers, $J=8.7$ Hz), 4.46 (t, 0.72H, J cannot be determined), 4.14 (t, 1.28H, J cannot be determined), 3.97 (t, 1.28H, $J_{\text{HF}}=13.0$ Hz), 3.87 (t, 0.72H, $J=6.4$ Hz), 2.22 (s, 1.08H), 2.20 (s, 1.92H), 1.62 (t, 3H, rotamers, $J_{\text{HF}}=19.5$ Hz). Two major rotamers present in a $\sim 1.7:1$ ratio.

Mass Spec (ESI): $M+1=530.2$

Preparation of 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-amide (1-6g):



(1-6g)

Acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester 1-6f (3.55 g, 6.69 mmol) was dissolved in 90 ml of methanol with warming in a 40°C waterbath to give a clear colorless solution. The resulting solution was cooled to 0°C (still a clear, colorless solution), followed by addition of K_2CO_3 (1.02 g, 7.31 mmol) in one portion as a solid (reaction mixture goes

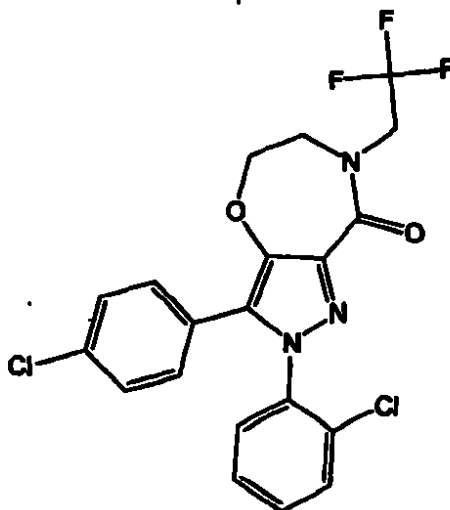
from colorless to yellow). Reaction stirred for 30 minutes at 0°C, followed by addition of concentrated hydrochloric acid (1.2 ml of 12.1 M, 14.5 mmol). Note: upon neutralization, reaction turns colorless and clear, then product begins to precipitate. The reaction was warmed to room temperature, then 45 ml of water was added, followed by stirring for 2.5 hours. The precipitated solids were collected by filtration and the resulting filtercake was washed with 50 ml of room temperature 2:1, methanol:water. Collected solids were dried at 50°C and 10 mm for 1 hour to give 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-amide **1-6g** (2.86 g, 87%) as a white solid.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 9.67 (s, 0.52 H), 9.57 (s, 0.48 H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 7.17 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 4.75 (t, 0.52 H, J_{HF}=13 Hz), 4.47 (t, 0.48 H, J=6 Hz), 4.08 (t, 0.48 H, J_{HF}=13 Hz), 3.94 (t, 0.52 H, J=6 Hz), 3.84-3.79 (m, 2H), 1.66 (t, 1.44H, J_{HF}=19.3 Hz), 1.59 (t, 1.56H, J_{HF}=19.1 Hz). Two major rotamers present in a ~1.07:1 ratio.

Mass Spec (ESI): M+1 =488.2

Example 1

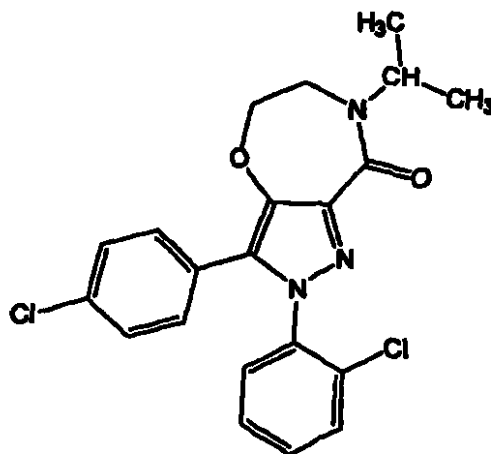
Preparation of 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (1A-1):



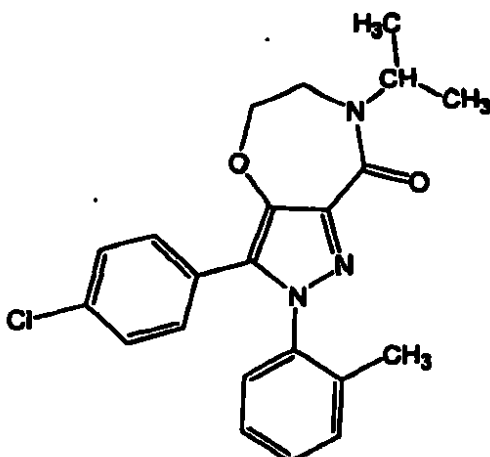
(1A-1)

A solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, hydrochloride 1-1h (45 mg, 0.1 mmol), triethylamine (0.05 ml) and 1-propanephosphoric acid cyclic anhydride (0.1 ml, 0.14 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.6 ml) were stirred for 8 hours. The reaction was diluted into ethyl ether, washed 1 N aqueous hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (1A-1) as a white solid, 35 mg. ¹H NMR in CDCl₃ (ppm): 87.52 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.47 (br s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.91 (br s, 2H); ms (LCMS) m/z = 456.3 (M+1).

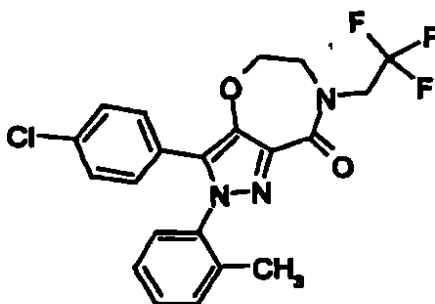
The compounds listed below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 1A-1 and outlined in Scheme I above using the appropriate starting materials which are available commercially or prepared using preparations well-known to those skilled in the art.



3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (1A-2): m/z = 416.4 (M+1)



3-(4-Chlorophenyl)-7-isopropyl-2-o-tolyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (1A-3): $m/z = 396.4$ (M+1)



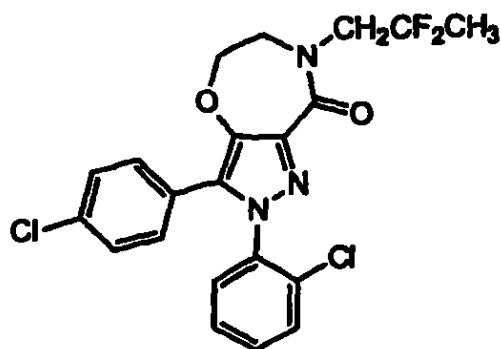
5

3-(4-Chloro-phenyl)-2-o-tolyl-7-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (1A-4): $m/z = 436.2$ (M+1)

10

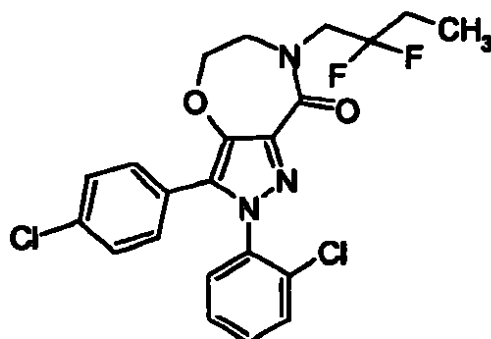
Example 2

Preparation of 3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (2A-1):

**2A-1**

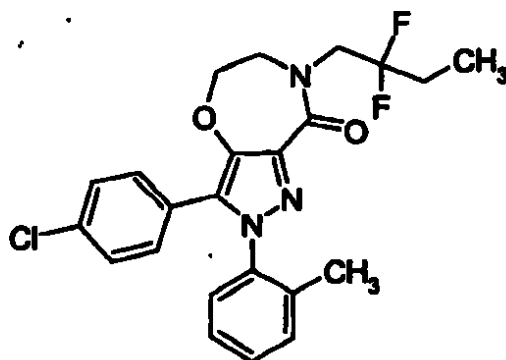
To a stirred solution of 1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amide **1-3d** (10 g, 21 mmol), triphenyl phosphine (8.4 g, 31.5 mmol) in toluene (210 ml) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (8.0 g, 31.5 mmol). After 18 hours, 20% ethyl acetate:hexanes (210 ml) was added, the mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was chromatographed on silica gel (20-70% ethyl acetate:hexanes) to afford the title compound (**2A-1**) as a solid, 7.8 g. ¹H NMR in CDCl₃ (ppm) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.90 (br s, 2H), 1.69 (t, 3H); ms (LCMS) m/z = 452.2 (M+1). Combustion analysis calculated for: C: 55.77%; H: 3.79%; N: 9.29%. Found: C: 55.69%; H: 3.52%; N: 9.13%.

The compounds listed below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound **2A-1** and outlined in Scheme III above using the appropriate starting materials which are available commercially or prepared using preparations well-known to those skilled in the art.

67
62

3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-butyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (2A-2): $m/z = 466.1$ ($M+1$)

5

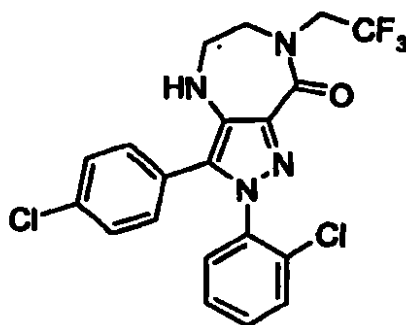


3-(4-Chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-butyl)-2-o-tolyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (2A-3): $m/z = 446.2$ ($M+1$)

10

Example 3

Preparation of 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one (3A-1):

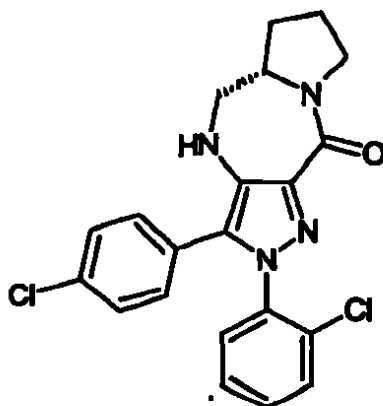


(3A-1)

A solution of 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-trifluoroacetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one (L-4f, 47 mg, 0.10 mmol) and NaH (5 mg, 60% dispersion, 0.12 mmol) in DMF (1.5 ml) was stirred for 1 hour at room temperature under a N₂ atmosphere, then trifluoromethanesulfonic acid 2,2,2-trifluoroethyl ester (22 microliters, 0.15 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 hours, quenched with saturated aqueous NaCl, and extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl, dried, and concentrated under vacuum. The crude residue was purified on a chromatotron using 1 mm plates and a solvent gradient of 1:1 hexanes/EtOAc to 100% EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH to give 3A-1 as an amorphous glass (6 mg): +ES MS (M+1) 455.4; ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.32 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.29 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H).

Example 4

Preparation of 1-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetraazacyclopentafflazen-4-one (4A-1):



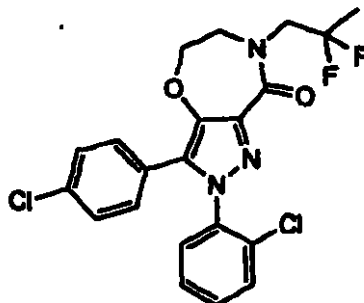
(4A-1)

Diisopropylethylamine (250 microliters, 2 mmol) was added to a mixture of 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-[(pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1-5b, 160 mg, 0.37 mmol) and HATU (380 mg, 1 mmol) in DMF (50 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 hours, quenched with saturated aqueous NaCl, and extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with 0.5 M citric acid, 1 M K₂CO₃, and saturated aqueous NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The residue was slurried in CH₂Cl₂ and the solvent decanted, a process repeated once more with EtOAc. The combined organic solutions were concentrated under vacuum and the residue was purified on a chromatogram using 4 mm plates and a solvent gradient of 10:1 EtOAc/MeOH to 5:1 EtOAc/MeOH to give 4A-1 as a white solid (46 mg): +ES MS (M+1) 413.4; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.58 (bs, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 2H).

The following demonstrates an alternative method for preparing compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is O.

Example 5

Preparation of 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (1-5A):



(1-5A)

Acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester 1-6g (513.0 g, 0.97 mol) was suspended in 9.7 liter of ethanol (gives a off-white suspension). Cesium carbonate (348.0 g, 1.07 mol) was added portionwise as a solid over 2 minutes while maintaining internal temperature between 21-27°C. Note: Upon Cs₂CO₃ addition, reaction mixture turned pale yellow (still a suspension). Reaction stirred at room temperature for 19 hours, then the crude reaction mixture was filtered through Celite® to remove insoluble solids, giving a clear dark yellow filtrate. The Celite® filtercake was washed with 2 liters of ethanol. The crude product solution was concentrated *in vacuo* and gave a yellow solid. This solid was reconstituted in 7 liters of methylene chloride and the resulting mixture was washed once with 5 liters of half saturated aqueous NH₄Cl and once with 4 liters of brine. The product rich methylene chloride layer was concentrated *in vacuo* to a total volume of 2.5 liters. Note: The methylene chloride layer was clear and dark reddish in color. The product rich methylene chloride solution was treated with 105 g of Darco, followed by stirring at reflux for 30 minutes. After cooling, the Darco was filtered off by passing the solution through Celite®. Note: Crude product solution is clear dark orange in appearance. The crude product filtrate was concentrated *in vacuo* to a total volume of 1.1 liters. This product rich methylene chloride solution was added over 20 minutes to 5 liters of cyclohexane while maintaining a reaction pot temperature of 50-60°C. Note: Halfway through methylene chloride solution addition, precipitate came out of solution. After complete addition, the methylene chloride solvent was atmospherically removed (3.55 liters of distillates collected while simultaneously adding 2 liters of cyclohexane to refluxing solution) from the reaction mixture by heating to 79°C (internal pot temperature) over a 2.5 hour period. Once internal temperature reached the boiling

63
64

point of cyclohexane, all of the methylene chloride had been displaced. Note: The reaction mixture took on a very dark pink/purple coloration with white solids suspended. Reaction mixture held at 79°C for 10 minutes, then cooled to 50°C and held for 13 hours, followed by cooling to 30°C and holding for 4 hours. The precipitated product
5 was collected by filtration, and the resulting filtercake was washed with 3 liters of room temperature cyclohexane, followed by air-drying for 3.5 hours. The isolated solids were further dried at 50°C and 2 mm for 15 hours (loss on drying was only 0.2 g) to give 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one 1-5A (321.3 g, 73%) as an off-white solid.

10

Recrystallization of 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (1-5A):

3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one 1-5A (5.00 g, 11.1 mmol) was dissolved in 20 ml of
15 methylene chloride to give a clear orange solution. Darco KBB (0.5 g) was added followed by heating to reflux and stirring for 1 hour. After cooling, the Darco KBB was filtered off by passing the solution through Celite®, giving a clear light yellow filtrate. The Celite® filtercake was washed with 10 ml of methylene chloride. The eluent was concentrated *in vacuo* to give a total solution volume of ~20 ml. The concentrated
20 methylene chloride solution was then diluted with 150 ml of 2-propanol to give a clear pale yellow solution. Methylene chloride was removed from the resulting solution by atmospherically distilling off 71 ml of distillates as solution was heated from room temperature to 82°C (boiling point of 2-propanol). The solution was then cooled over 3 hours from 82°C to room temperature. Note: Solution became hazy around 34°C,
25 followed by precipitate formation. The mixture was stirred at room temperature for 62 hours, then cooled to 0°C and stirred for 2.5 hours before collecting the precipitate by filtration. The resulting filtercake was washed with 80 ml of ice-chilled 2-propanol, then air-dried for 1 hour. The recrystallized 3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one 1-5A (4.03 g, 81%)
30 was isolated as a pure white crystalline solid.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, rotamers, J=9.1 Hz), 7.16 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 4.44 (dd, 2H, J= 5.2 Hz, 1.9 Hz), 3.98 (t, 2H, J_{HF}= 13 Hz), 3.87 (t, 2H, J=3.7 Hz), 1.67 (t, 3H, J_{HF}=19.1 Hz)

Mass Spec (ESI): M+1=452.2

5

In addition to the compounds described above in Examples 1-5, the following compounds may be prepared using the methods and procedures generally described above in Scheme IV:

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-ethylphenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

10

2-(2-Chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-3-(4-ethylphenyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; and

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-ethylphenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one

15

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.

20

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

25

GDP - guanosine diphosphate

sc - subcutaneous

po - orally

ip - intraperitoneal

icv - intra cerebro ventricular

30

iv - Intravenous

64
65

[³H]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.

[³H]CP-55940 - radiolabeled 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.

Compounds having an activity <20 nM are generally tested in the CB-1 GTPy [³⁵S] Binding Assay and the CB-2 binding assay described below in the Biological Binding Assays section. Selected compounds are then tested *in vivo* using one or more of the functional assays described in the Biological Functional Assays section below. CB-1 binding activities of 0.5 – 250 nM were observed for Examples 1 - 5.

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 [³H] SR141716A (selective radiolabeled CB-1 ligand) and [³H] 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol; radiolabeled CB-1/CB-2 ligand) to their respective receptors.

Rat CB-1 Receptor Binding Protocol

PeiFreeze brains (available from Pei 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 mM Tris, pH = 7.4, 5 mM MgCl₂, and 1 mM EDTA) per brain used. A

protein assay was performed and 200 μ l of tissue totaling 20 μ g was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 μ l were added to a deep well polypropylene plate. [³H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 μ l were added to the plate. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue concentration and then 200 μ l 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 μ l 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 1 ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM MgCl₂ and 1 mM EDTA). A protein assay was performed and 200 μ l of tissue totaling 20 μ g was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 μ l were added to a deep well polypropylene plate. [³H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 μ l 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 μ l of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats

65
66

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

5 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
10 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 MgCl₂ 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] 5-
15 (1,1-Dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol 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
20 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.

25 CB-1 GTPγ [³⁵S] 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 [³⁵S] binding assays were performed in a 96
30 well FlashPlate™ format in duplicate using 100 pM GTPγ [³⁵S] and 10 µg membrane per

well in assay buffer composed of 50 mM Tris HCl, pH 7.4, 3 mM MgCl₂, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 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 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (10 μM). Assays were performed at 30 °C for one hour. The FlashPlates™ were then centrifuged at 2000Xg for 10 minutes. Stimulation of GTPγ[³⁵S] binding was then quantified using a Wallac Microbeta. EC₅₀ calculations done using Prism™ by Graphpad.

Inverse agonism was measured in the absence 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 4 μM Fluo-4 AM (Molecular Probes) in DMEM (Gibco) containing 2.5 mM probenidicid and pluronic acid (0.04%). The plates were then washed 3 times with HEPES-buffered saline (containing probenidicid; 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 3μM 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

67

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%
5 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
10 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 5-(1,1-
15 dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol 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
20 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: (5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-
25 phenol/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)
30 were pre-treated with test compound (sc, po, ip, or icv). Fifteen minutes later, the mice

were challenged with 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (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 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (sc). Ninety minutes post injection, the mice were placed on a 8.5 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 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (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 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol

67
68

(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
5 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.

10 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.

15 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
20 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 Oxyman automated food intake system (Columbus
25 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
30 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, BALB/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

69

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 $\pm 20\%$ 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 drug 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 (300-380 g 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-cyclo dextran and propylene glycol). Oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for an additional 1-6 hours post-dosing.

5 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.

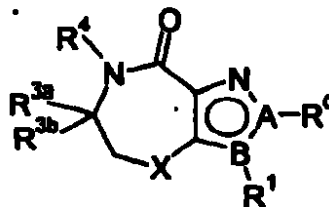
10 Resting oxygen consumption, during pre- and post-dosing, is calculated by averaging the 10-min O₂ consumption values, excluding periods of high ambulatory activity (ambulatory activity count > 100) and excluding the first 5 values of the pre-dose period and the first value from the post-dose period. 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
15 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.

What is claimed is:

1. A compound having the Formula (I)



(I)

5 wherein

A is nitrogen and B is carbon, or A is carbon and B is nitrogen;

R⁰ is an aryl optionally substituted with one or more substituents, or a heteroaryl optionally substituted with one or more substituents;

R¹ is aryl optionally substituted with one or more substituents, heteroaryl optionally substituted with one or more substituents, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{1a}$, or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{1a}$, where R^{1a} is hydrogen or a chemical moiety selected from (C₁-C₈)alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), 3- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, aryl, or heteroaryl, where the chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

15 X is O, S, SO, SO₂, $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$ or $-\text{C}(\text{R}^{2b})(\text{R}^{2c})-$, where R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₅)acyl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or halo-substituted (C₁-C₆)alkyl,

or either R^{3a} or R^{3b} taken together with R⁴ forms a fully or partially saturated 5- to 6-membered heterocyclic ring, where the heterocyclic ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with one or more substituents; and

R⁴ is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^4 taken together with either R^{3a} or R^{3b} forms a fully or partially saturated 5- to 6-membered heterocyclic ring, where the heterocyclic ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with one or more substituents;

5 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. The compound of Claim 1 wherein A is nitrogen and B is carbon;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said
10 compound, or said salt.

3. The compound of Claim 1 wherein A is carbon and B is nitrogen;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said
compound, or said salt.

15 4. The compound of Claim 2 or 3 wherein X is oxygen;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt.

20 5. The compound of Claim 2 or 3 where X is $-C(R^{2b})(R^{2c})-$;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt.

25 6. The compound of Claim 2 or 3 wherein X is $-N(R^{2a})-$;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt.

7. The compound of Claim 2 or 3 wherein X is S, SO or SO_2 ;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said
30 compound, or said salt.

70
71

8. The compound of any one of the preceding claims wherein R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, or fluoro-substituted (C_1-C_4) alkyl;

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

5

9. The compound of Claim 8 wherein R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl, aryl (C_1-C_4) alkyl, and 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s) and 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more

10 substituents;

or R^4 taken together with either R^{3a} or R^{3b} forms a fully or partially saturated 5- to 6-membered heterocyclic ring, where said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more substituents;

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

15

10. The compound of Claim 9 wherein R^0 and R^1 are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, and cyano;

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

20

11. A compound selected from the group consisting of

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

25

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluorobutyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

30

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one;

1-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetraazacyclopenta[f]azulen-4-one;

5 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one;

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one;

10 2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2,3,4a,10-tetra-azabenzof[1]azulen-4-one;

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one;

2-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-9-methyl-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetraazacyclopenta[f]azulen-4-one;

15 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one;

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

20 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one;

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one; and

3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azulen-8-one.

25 or a solvate or hydrate of said compound.

12. A compound which is 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D498/04 C07D487/14 A61K31/5517 A61K31/553 A61P3/04
 //(C07D498/04,267:00,231:00),(C07D487/14,243:00,231:00,209:00)

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/094429 A1 (PFIZER PRODUCTS INC; CARPINO, PHILIP, ALBERT; DOW, ROBERT, LEE) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1-16
E	WO 2004/094421 A1 (PFIZER PROD INC 'US!; CARPINO PHILIP ALBERT 'US!; DOW ROBERT LEE 'US!') 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1-16
E	WO 2004/098520 A2 (IRM LLC; WAN, YONGQIN; GRAY, NATHANAE, S) 18 November 2004 (2004-11-18) the whole document	1-16
-/-		

☒ 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 claim 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

31/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003522

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/58869 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 August 2001 (2001-08-16) the whole document	1-16
A	PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, XP009024282 ISSN: 0967-8298 cited in the application the whole document	1-16
A	GLUSHKOV, R. G. ET AL: "Study of lactams. XXX. Reaction of 2,3-dioxo-4-(N,N-dimethylaminomethylene)hexahydroazepine with hydrazine and its derivatives" KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (9), 1248-51 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0453-8234, 1978, XP009043032 see compound IV	1
A	WO 03/020217 A2 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 13 March 2003 (2003-03-13) the whole document	1-16
A	WO 03/080609 A1 (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 2 October 2003 (2003-10-02) the whole document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004094429 A1	04-11-2004	NL 1026028 A1 US 2004214855 A1	27-10-2004 28-10-2004
WO 2004094421 A1	04-11-2004	NL 1026027 A1 US 2004214856 A1	27-10-2004 28-10-2004
WO 2004098520 A2	18-11-2004	NONE	
WO 0158869 A2	16-08-2001	AU 3495801 A CA 2399791 A1 EP 1254115 A2 JP 2004502642 T US 2002119972 A1	20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002 29-01-2004 29-08-2002
WO 03020217 A2	13-03-2003	CA 2457922 A1 EP 1421077 A2 US 2004192667 A1	13-03-2003 26-05-2004 30-09-2004
WO 03080609 A1	02-10-2003	NONE	

74

COMPUESTOS DE PIRAZOLILO E IMIDAZOLILO BICÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolilo e imidazolilo
5 bicíclicos. Se ha descubierto que los compuestos son ligandos de receptores de
canabinoides, en particular antagonistas del receptor CB1, y por lo tanto son útiles
para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de
receptores de cannabinoides.

ANTECEDENTES

10 La obesidad tiene gran importancia para la salud pública debido a su creciente
prevalencia y a los riesgos para la salud asociados con esta afección. La obesidad y el
sobrepeso se definen, en general, por el índice de masa corporal (BMI), que está
correlacionado con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El
BMI se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros al cuadrado
15 (kg/m²). El sobrepeso se define típicamente como un BMI de 25-29,9 kg/m² y la
obesidad se define típicamente como un BMI de 30 kg/m². 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: U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH N°
20 98-4083 (1998).

El aumento de la obesidad es motivo de preocupación debido a los excesivos
riesgos de salud asociados con la obesidad, incluyendo enfermedad cardíaca
coronaria, apoplejías, hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, apnea del
sueño, osteoartritis, enfermedad de la vesícula biliar, depresión y ciertas formas de
25 cáncer (por ejemplo, endometrial, de mama, de próstata y de colon). Las consecuen-
cias negativas sobre la salud de la obesidad hacen que sea la segunda causa de
muerte evitable en los Estados Unidos e imparte un efecto económico y psicosocial
significativo sobre la sociedad. Véase, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of
Death in the United States", *JAMA*, 270, 2207-12 (1993).

30 Actualmente, la obesidad se reconoce como una enfermedad crónica que
requiere tratamiento para reducir sus riesgos de salud asociados. Aunque la pérdida
de peso es una consecuencia importante del tratamiento, uno de los mayores
objetivos del tratamiento de la obesidad es mejorar los valores cardiovasculares y
metabólicos para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la obesidad.

Se ha demostrado que una pérdida de peso corporal de 5-10% puede mejorar sustancialmente los valores metabólicos, tales como la glucosa en sangre, la presión sanguínea y las concentraciones de lípidos. Por lo tanto, se cree que una reducción intencionada de 5-10% del peso corporal puede reducir la morbilidad y la mortalidad.

5 Los fármacos de prescripción disponibles actualmente para tratar la obesidad generalmente reducen el peso induciendo saciedad o disminuyendo la absorción de grasa en la dieta. La saciedad se consigue aumentando los niveles sinápticos de norepinefrina, serotonina o ambas. Por ejemplo, la estimulación de los subtipos del receptor de serotonina 1B, 1D y 2C y de receptores 1- y 2-adrenérgicos disminuye la
10 ingestión de alimentos regulando la saciedad. Véase, Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview", Obes Res., 3 (supl. 4), 415s-7s (1995). Los agentes adrenérgicos (por ejemplo, dietilpropion, benzfetamina, fendimetrazina, mazindol y fentermina) actúan modulando los receptores centrales de norepinefrina y dopamina por medio de la promoción de la liberación
15 de catecolamina. Ciertos fármacos adrenérgicos de pérdida de peso más antiguos (por ejemplo, anfetamina, metanfetamina y fenmetrazina), que intervienen fuertemente en las rutas dopaminérgicas, ya no se recomiendan debido al riesgo de su abuso. La fenfluramina y la dexfenfluramina, que son agentes serotoninérgicos usados para regular el apetito, ya no están disponibles para el uso.

20 Más recientemente, se han sugerido antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides CB1 como supresores potenciales del apetito. Véase, por ejemplo, Amone, 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);
25 Simiand, J., et al., "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmoset", 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
30 (1998). Como revisión de los moduladores de los 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 se están realizando investigaciones, aún existe la necesidad de un

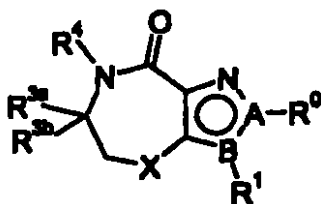
tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para reducir o prevenir el aumento de peso.

Además de la obesidad, también existe la necesidad no satisfecha de un tratamiento para el abuso del alcohol. El alcoholismo afecta a aproximadamente 10,9 millones de hombres y a 4,4 millones de mujeres en los Estados Unidos. Aproximadamente 100.000 muertes al año se han atribuido al abuso o dependencia del alcohol. Los riesgos de salud asociados con el alcoholismo incluyen alteración del control motor y de la toma de decisiones, cáncer, enfermedad hepática, defectos de nacimiento, enfermedades cardíacas, interacciones droga/fármaco, pancreatitis y problemas interpersonales. Ciertos estudios han sugerido que el tono de cannabinoides endógenos juega un papel crítico en el control de la ingesta de etanol. Se ha demostrado que el antagonista del receptor CB1 endógeno SR-141716A bloquea la ingesta voluntaria de etanol en ratas y ratones. Véase, Amone, M., et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", *Psychopharmacol.* 132, 104-106 (1997). Como revisión, véase Hungund, B. L. y B. S. Basavarajappa, "Are Anandamide 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 del alcohol generalmente tienen los inconvenientes de una falta de seguimiento por parte de los pacientes o hepatotoxicidad potencial; por lo tanto, sigue existiendo la necesidad no satisfecha de un tratamiento más eficaz de abuso/dependencia del alcohol.

SUMARIO

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

en la que

A es nitrógeno y B es carbono, o A es carbono y B es nitrógeno;

R⁰ es un anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o un heteroanillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, $-\text{CH}=\text{CH}-R^{1a}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^{1a}$, donde R^{1a} es hidrógeno o un resto químico seleccionado entre alquilo (C_1-C_6), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, arilo, heteroarilo, donde el resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

X es O, S, SO, SO_2 , $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$ o $-\text{C}(\text{R}^{2b})(\text{R}^{2c})-$, donde cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4) sustituido o acilo (C_1-C_6); (preferiblemente, R^{2a} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o fluoro-alquilo (C_1-C_4) sustituido); y al menos uno de R^{2b} y R^{2c} es alquilo (C_1-C_4) o fluoro-alquilo (C_1-C_4) sustituido, o R^{2b} y R^{2c} son ambos hidrógeno);

cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o halo-alquilo (C_1-C_6) sustituido (preferiblemente, cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fluoro-alquilo (C_1-C_4) sustituido);

o R^{3a} y R^{3b} tomados junto con R^4 forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^4 es un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, aril-alquilo (C_1-C_4), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroaril-alquilo (C_1-C_3), lactona de 5-6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

o R^4 tomado junto con R^{3a} o R^{3b} forma un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

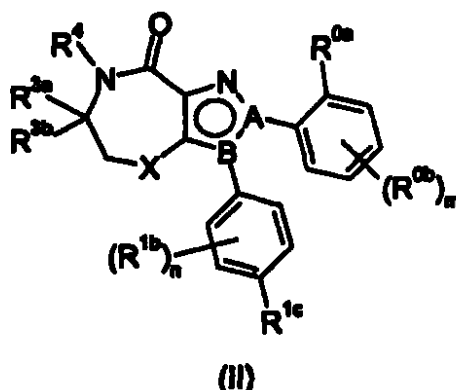
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Preferiblemente, cada uno de R^0 y R^1 es independientemente un fenilo sustituido. Más preferiblemente, cada uno de R^0 y R^1 es independientemente un fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo (preferiblemente, cloro o flúor), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-

C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido (preferiblemente alquilo fluoro-sustituido, más preferiblemente, trifluorometilo) y ciano. Más preferiblemente, R⁰ es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-metilfenilo o 2,4-difluorofenilo; y R¹ es 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-etoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-fluorofenilo.

Preferiblemente, R⁴ es un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), anti-alquilo (C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o R⁴ tomado junto con R^{3a} o R^{3b} forma un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Más preferiblemente, R⁴ es alquilo (C₁-C₈), halo-alquilo (C₁-C₈) sustituido (preferiblemente, fluoro-alquilo (C₁-C₈) sustituido), ciclopentilo, ciclohexilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-1-ilo.

En una realización preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (II):



en la que

A, B, X, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} y R⁴ es como se han definido anteriormente (los grupos preferidos también son como se han definido anteriormente);

cada uno de R^{0a}, R^{0b}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido o ciano (preferiblemente, R^{0a} es cloro, flúor o metilo; R^{0b} es cloro, flúor o hidrógeno (es decir, m es 0); R^{1c} es cloro, flúor, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) o ciano; y R^{1b} es hidrógeno (es decir, n es 0));

cada uno de n y m es independientemente 0, 1 ó 2;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compues-

to o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen: 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluorobutil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-isopropil-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona; 1-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-2H-2,3,4a,9-tetraazaciclopenta[f]azulen-4-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona; 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-2,3,4a,10-tetraazabenzof[f]azulen-4-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,6,6-trimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona; 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-9-metil-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-2H-2,3,4a,9-tetraazaciclopenta[f]azulen-4-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4 λ^4 -tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4 λ^4 -tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,6,6-trimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-4 λ^4 -tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-

(4-clorofenil)-4,4-dloxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-4 λ^4 -tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; y 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o hidrato del compuesto o la sal.

5 Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen al menos un centro quiral; por consiguiente, los especialistas en la técnica apreciarán que todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros) de los compuestos ilustrados y descritos en este documento están dentro del alcance de la presente invención. Además, las formas tautoméricas de los compuestos también
10 están dentro del alcance de la presente invención.

 Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de receptores de cannabinoides útiles (en particular, antagonistas del receptor CB1). Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente,
15 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición también puede contener al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en este documento). Los agentes preferidos incluyen agonistas parciales del receptor de nicotina, antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naltrexona y
20 nalmeveno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, apomorfina), agentes para el trastorno de déficit de atención (ADD, incluyendo trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)) (por ejemplo, RitalinTM, StratteraTM, ConcertaTM y AdderallTM) y agentes anti-obesidad (descritos más adelante en este documento).

 En otra realización más de la presente invención, se proporciona un método
25 para tratar una enfermedad, afección o trastorno modulado por antagonistas de receptores de cannabinoides (preferiblemente, un receptor CB1) en animales, que incluye la etapa de administrar a un animal en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (o una composición farmacéutica del mismo).

30 Las enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por los antagonistas de receptores de cannabinoides incluyen trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno de comer en exceso, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo, reducción de la ingesta de calorías o de alimentos, y/o represión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia,

adicciones de comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con recompensas (por ejemplo, evitación de sitios condicionada, tal como la supresión de la preferencia de sitios condicionada inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo, abuso, adicción y/o dependencia del alcohol incluyendo el tratamiento de la abstinencia, reducción del ansia y prevención de recaídas de ingestión de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo, adicción al tabaco, abandono y/o dependencia del tabaco incluyendo el tratamiento para la reducción del ansia y la prevención de la recaída en el hábito de fumar), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, alteración cognitiva leve, reducción cognitiva relacionada con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual en el sexo masculino (por ejemplo, dificultad eréctil), trastornos de ataques, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención (ADD/ADHD), enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II. En una realización preferida, el método se usa en el tratamiento de la pérdida de peso, obesidad, bulimia, ADD/ADHD, demencia, alcoholismo y/o abuso del tabaco.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen agonistas parciales del receptor de nicotina, antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naltrexona (incluyendo depósitos de naltrexona), antabuse y nalmeveno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, apomorfina), agentes para ADD/ADHD (por ejemplo, hidrocloreto de metilfenidato (por ejemplo, RitalinTM y ConcertaTM), atomoxetina (por ejemplo, StratteraTM) y anfetaminas (por ejemplo, AdderallTM)) y agentes anti-obesidad, tales como inhibidores de apo-B/MTP, inhibidores de la 11 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD de tipo 1), péptido YY₃₋₃₆ o análogos del mismo, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoamina, agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina, análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas del receptor 5-HT_{2c}, antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas del receptor de galanina, inhibidores de lipasa, agonistas del receptor de bombesina, antagonistas del receptor del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o análogos de la misma, antagonistas del receptor de

glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor del péptido-1 parecido a glucagón, factores neurotróficos ciliares, antagonistas de la proteína relacionada con agouti humana, antagonistas del receptor de ghrelin, antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de histamina y agonistas del receptor U de neuromedina, y similares.

La terapia de combinación puede administrarse como (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 y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un kit farmacéutico para el uso por un consumidor para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptores 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 método para usar la forma de dosificación para tratar enfermedades asociadas con la modulación del receptor de cannabinoides (preferiblemente, el receptor CB1).

En otra realización más 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 anteriormente, y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y c) un recipiente.

Definiciones

Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1 - C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-

metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De forma análoga, la porción alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanolio), alquilamino, dialquilamino y alquiltio tiene la misma definición que la proporcionada anteriormente. Cuando se indica como

5 "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógeno tales como percloro o perfluoroalquilos) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes presentados a continuación en la definición de "sustituido". "Alquilo halo-sustituido" se refiere a un

10 grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, "alquilo fluoro-sustituido" se refiere a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,1,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 1,1,1,2,2-pentafluoroetilo, perfluoroetilo, etc.). Los alquilos halo-sustituidos preferidos son los alquilos cloro- y fluoro-sustituidos, más preferiblemente, alquilos fluoro-sustituidos. Cuando están sustituidos, los radicales alcano o restos alquilo lo están preferiblemente con sustituyentes flúor (como se ha descrito anteriormente), o con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6),

20 alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, ciano, hidroxí, alcoxi (C_1-C_3), ariloxí, amino, alquilamino (C_1-C_3), di-alquilamino (C_1-C_4), aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), hidroxí-alquilamino (C_2-C_3), o ceto (oxo), y más preferiblemente, con 1 a 3 grupos flúor, o con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6), heteroarilo de 6

25 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_2).

La expresión "anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado" (también denominado "cicloalquilo parcial o totalmente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y que pueden existir en forma

30 de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo en 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 parcial o totalmente saturados (o cicloalquilo) incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadieni-

lo, norbornilo (biciclo[2,2,1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2,2,2]octilo y similares. Cuando se designa como que está "opcionalmente sustituido", el grupo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes presentado a continuación en la definición de "sustituido". Un anillo carbocíclico sustituido también incluye grupos en los que el anillo carbocíclico está condensado a un anillo fenilo (por ejemplo, indanilo). El grupo carbocíclico puede unirse a la entidad o resto químico mediante cualquiera de los átomos de carbono dentro del sistema de anillos carbocíclicos. Cuando está sustituido, el grupo carbocíclico está sustituido preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₃), alquilidenilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), ariloxi, amino, alquilamino (C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₄), aminocarboxilato (es decir, alquil (C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), hidroxilalquilamino (C₂-C₃) o ceto (oxo), y más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₂), heterociclo de 3 a 6 miembros, flúor, alcoxi (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₄) o di-alquilamino (C₁-C₂). De forma análoga, cualquier porción cicloalquilo de un grupo (por ejemplo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) tiene la misma definición que la proporcionada anteriormente.

La expresión "anillo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado" (también denominado "heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo en espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico generalmente es un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o totalmente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y similares. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyen-

tes presentado a continuación en la definición de "sustituido". Un anillo heterocíclico sustituido incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado a 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 sustituido preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenilo (C_2-C_4), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, flúor, ciano, hidroxil, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_3), aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-) o ceto (oxo), y más preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros o flúor. El grupo heterocíclico puede unirse a la entidad o resto químico mediante cualquiera de los átomos del anillo dentro del sistema de anillos heterocíclicos. De forma análoga, cualquier porción heterociclo de un grupo (por ejemplo, heterociclo-alquilo sustituido, heterociclocarbonilo, etc.) tiene la misma definición que la proporcionada anteriormente.

El término "arilo" o la expresión "anillo carbocíclico aromático" se refiere a restos aromáticos que tienen un sistema de anillos de un sólo anillo (por ejemplo, fenilo) o de anillos condensados (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo arilo típico es un anillo(s) carbocíclico(s) aromático(s) de 6 a 10 miembros. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes presentado 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 sustituidos preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, flúor, yodo, ciano, hidroxil, alcoxi (C_1-C_4), ariloxi, amino, alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_3) o aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), cloro, flúor, ciano, hidroxil o alcoxi (C_1-C_4). El grupo arilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante cualquiera de los átomos de carbono dentro del sistema de anillos aromáticos. De igual forma, la porción arilo (es decir, el resto aromático) de un arolo o ariloxi (es decir, (aril)-C(O)-O-) tiene la misma definición que

86
2-3

la proporcionada anteriormente.

El término "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillos aromáticos 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 constar de un sistema de anillos de un solo anillo o de anillos condensados. Un anillo heteroarilo de un solo anillo típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema de anillos heteroarilo condensados típico es un sistema de anillos de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes presentado a continuación en la definición de "sustituido". Cuando están sustituidos, los restos heteroaromáticos están sustituidos preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, flúor, yodo, ciano, hidroxil, alcoxi (C_1-C_4), ariloxi, amino, alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_3) o aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-) y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), cloro, flúor, ciano, hidroxil, alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_2). El grupo heteroarilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos dentro del sistema de anillos 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 análoga, la porción heteroarilo (es decir, resto heteroaromático) de un heteroarilo o heteroariloxi (es decir, (heteroaril)-C(O)-O) tiene la misma definición que la proporcionada anteriormente.

El término "acilo" se refiere a grupos carbonilo sustituidos con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo y heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanolio (C_1-C_6) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo,

valerilo, caproilo, *t*-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzilo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones anteriores. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes presentados a continuación en la definición de "sustituido" o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferidos y más preferidos, respectivamente.

El término "sustituido" prevé y permite específicamente una o más sustituciones que son comunes en la técnica. Sin embargo, generalmente se entiende por los especialistas en la técnica que los sustituyentes deberían seleccionarse para que no afecten de forma adversa a las características farmacológicas del compuesto o interfieran de forma adversa 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 flúor), ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), arioxi, sulfhidrilo (mercapto), alquiltio (C_1-C_6), ariltio, amino, mono- o di-alquilamino (C_1-C_6), sales de amonio cuaternario, amino-alcoxi (C_1-C_6), aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-NH-), hidroxialquilamino (C_2-C_6), aminoalquiltio (C_1-C_6), cianoamino, nitro, carbamilo (C_1-C_6), ceto (oxo), acilo, alquil (C_1-C_6)-CO₂-, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tioalquil (C_1-C_6)-C(O)-, tioalquil (C_1-C_6)-CO₂- y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "arilalquilo (C_1-C_6) sustituido", el grupo arilo o el alquilo pueden estar sustituidos, o los dos grupos, arilo y 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, dihidrobenzofurani-

lo, dihidroindolilo, etc.).

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula (I) o (II) (incluyendo profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son de disolventes usados comúnmente en la técnica farmacéutica y conocidos por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que se hacen reaccionar otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo amino protector" 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, *t*-butoxycarbonilo (BOC), benclloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo hidroxiprotector" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege la funcionalidad hidroxil. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y silylo. Un "grupo carboxiprotector" se refiere a un sustituyente del grupo carboxil que bloquea o protege la funcionalidad carboxil. Los grupos carboxiprotectores comunes incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilyl)etilo, 2-(trimetilsilyl)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 and Sons, Nueva York, 1991.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, aminora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento.

El término "animal" se refiere a seres humanos (machos o hembras), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales para alimentación, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares. "Animal comestible" se refiere a animales para la alimentación tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debería ser química y/o toxicológicamente compatible con el resto de los ingredientes que componen una formulación, y/o el mamífero que se trata con ella.

Los términos "para tratar", "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico como el paliativo.

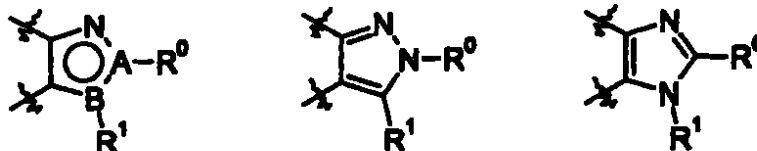
Las expresiones "modulado por un receptor de cannabinoides" o "modulación de un receptor de cannabinoides" se refieren a la activación o desactivación de un receptor de cannabinoides. Por ejemplo, un ligando puede actuar como un agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista o antagonista parcial.

El término "antagonista" incluye tanto antagonistas totales como antagonistas parciales, así como agonistas inversos.

La expresión "receptor CB-1" se refiere al receptor de cannabinoides de tipo 1 acoplado a la proteína G.

La expresión "compuestos de la presente invención" (a menos que se indique específicamente otra cosa) se refiere a los compuestos de las Fórmulas (I), (II) (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-K), (I-L), (I-M), (I-N), (I-O), (I-P) e (I-Q), 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 diastereómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente. También se incluyen todas las formas amorfas y cristalinas de los compuestos.

Como se usan en este documento, las estructuras representadas con círculos dentro de un anillo designan aromaticidad. Por ejemplo, el siguiente resto químico representa un anillo pirazol cuando A es nitrógeno y B es carbono; y el resto químico representa un imidazol cuando A es carbono y B es nitrógeno.



DESCRIPCIÓN DETALLADA

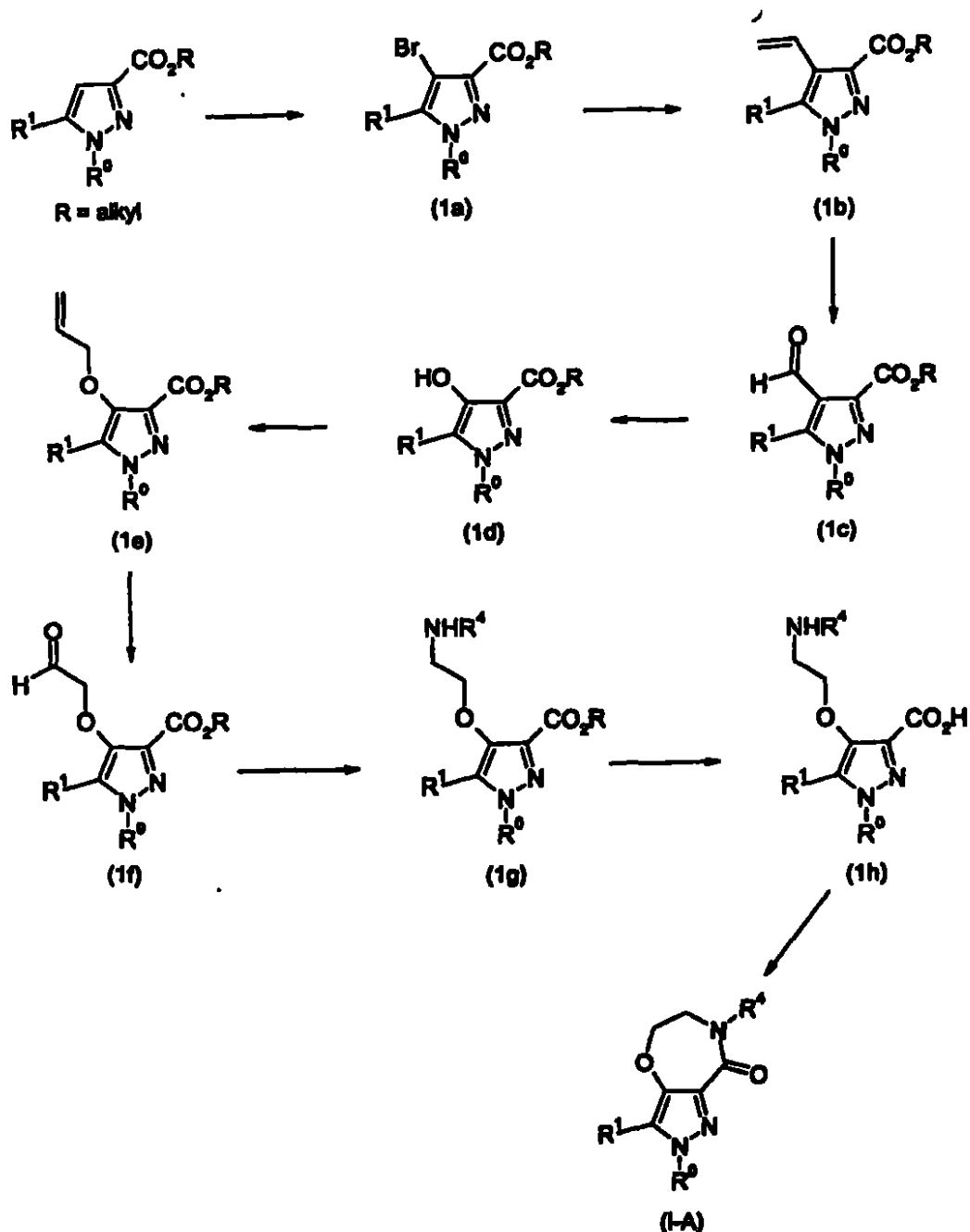
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Los materiales de partida están disponibles generalmente a partir de fuentes comerciales

tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, prepararse por métodos descritos, de forma general, 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, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponible mediante la base de datos online de Beilstein)).

Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados 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 mostrada a continuación. Los especialistas en la técnica apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos por los especialistas 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 tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benzyloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un especialista 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.

El esquema I esboza los procedimientos generales que podrían usarse para obtener los compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es O (es decir, un compuesto de Fórmula (I-A)).

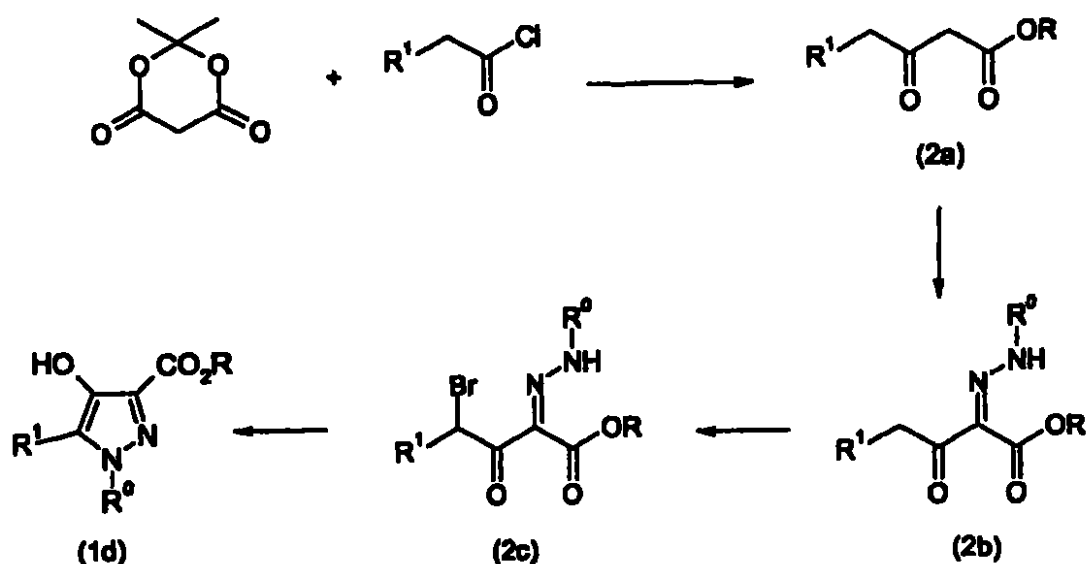


Esquema I

El éster de pirazolo de partida puede prepararse mediante los procedimientos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941, que se incorpora en este documento como referencia. El intermedio de bromo (1a) puede prepararse usando procedimientos de bromación convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el éster de pirazolo puede tratarse con bromo en un disolvente prótico (por ejemplo, ácido acético) a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente -10°C. Después, puede introducirse un grupo vinilo tratando el intermedio de bromo (1a) con tributilvinilestaño y tetraquistrifenilfosfina paladio en un

disolvente polar (por ejemplo, dimetilformamida (DMF)) a una temperatura elevada. Después, el grupo vinilo puede escindirse de forma oxidativa en el correspondiente aldehído. Por ejemplo, el intermedio de vinilo (1b) puede tratarse con tetróxido de osmio en presencia de N-óxido de N-metilmorfolina en un disolvente acuoso (por ejemplo, dioxano y agua) a aproximadamente la temperatura ambiente seguido de tratamiento con peryodato sódico. Después, el grupo aldehído puede convertirse en un grupo hidroxil por tratamiento del intermedio de aldehído (1c) con un ácido percarboxílico (por ejemplo, ácido *m*-cloroperbenzoico) en un disolvente aprótico (por ejemplo, diclorometano) seguido de tratamiento con una base fuerte (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente prótico (por ejemplo, metanol). Un grupo alilo apropiado puede condensarse con el grupo hidroxil para formar el intermedio de éter alílico deseado (1e) usando medios convencionales. Por ejemplo, el intermedio de hidroxil (1d) puede tratarse con una base fuerte (por ejemplo, hidruro sódico) seguido de la adición del bromuro de alilo deseado en un disolvente polar (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO)). El grupo olefina colgante puede escindirse de forma oxidativa en su correspondiente aldehído usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la condensación del intermedio de vinilo (1b) en su correspondiente intermedio de aldehído (1c). El grupo amino deseado ($-NHR^4$) puede introducirse por tratamiento del intermedio de aldehído (1e) con la amina deseada (R^4NH_2) en presencia de triacetoxiborohidruro sódico ($NaBH(OAc)_3$) en un disolvente prótico (por ejemplo, ácido acético y 1,2-dicloroetano). El grupo protector de carboxi puede retirarse por tratamiento del éster con una base fuerte (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido potásico) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol). Después, el intermedio de amino (1h) puede ciclarse en el producto final (I-A) por tratamiento con anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfórico en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente aprótico (1,2-dicloroetano).

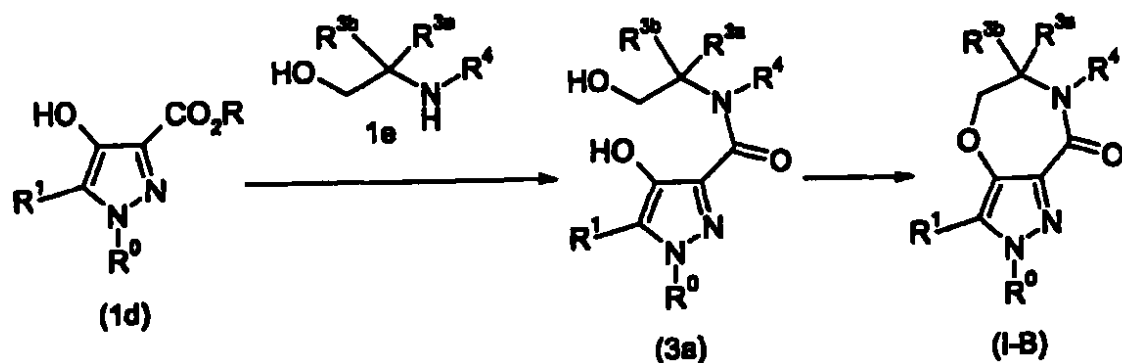
El Esquema II mostrado a continuación ilustra una síntesis alternativa del intermedio (1d).



Esquema II

El intermedio de cetoéster (2a) puede prepararse por condensación del cloruro de ácido deseado con 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona en presencia de una base (por ejemplo, piridina) en un disolvente aprótico (por ejemplo, cloruro de metileno) seguido de calentamiento a una temperatura elevada en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol). Después, el intermedio de hidrazono (2b) puede prepararse por tratamiento del cetoéster (2a) con la amina deseada en presencia de nitrato sódico en un medio ácido (por ejemplo, ácido acético acuoso). Después, el grupo bromo puede introducirse usando procedimientos de bromación convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio (2d) puede tratarse con bromuro de cobre (II) en un disolvente aprótico (por ejemplo, acetato de etilo y cloroformo) a una temperatura elevada. Después, la ciclación del intermedio de bromo (2c) puede realizarse por calentamiento en un disolvente polar (por ejemplo, metanol) en presencia de acetato sódico (o trietilamina).

El Esquema III presenta un procedimiento alternativo para sintetizar compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es O (es decir, un compuesto de Fórmula (I-B)) partiendo con el intermedio (1d).

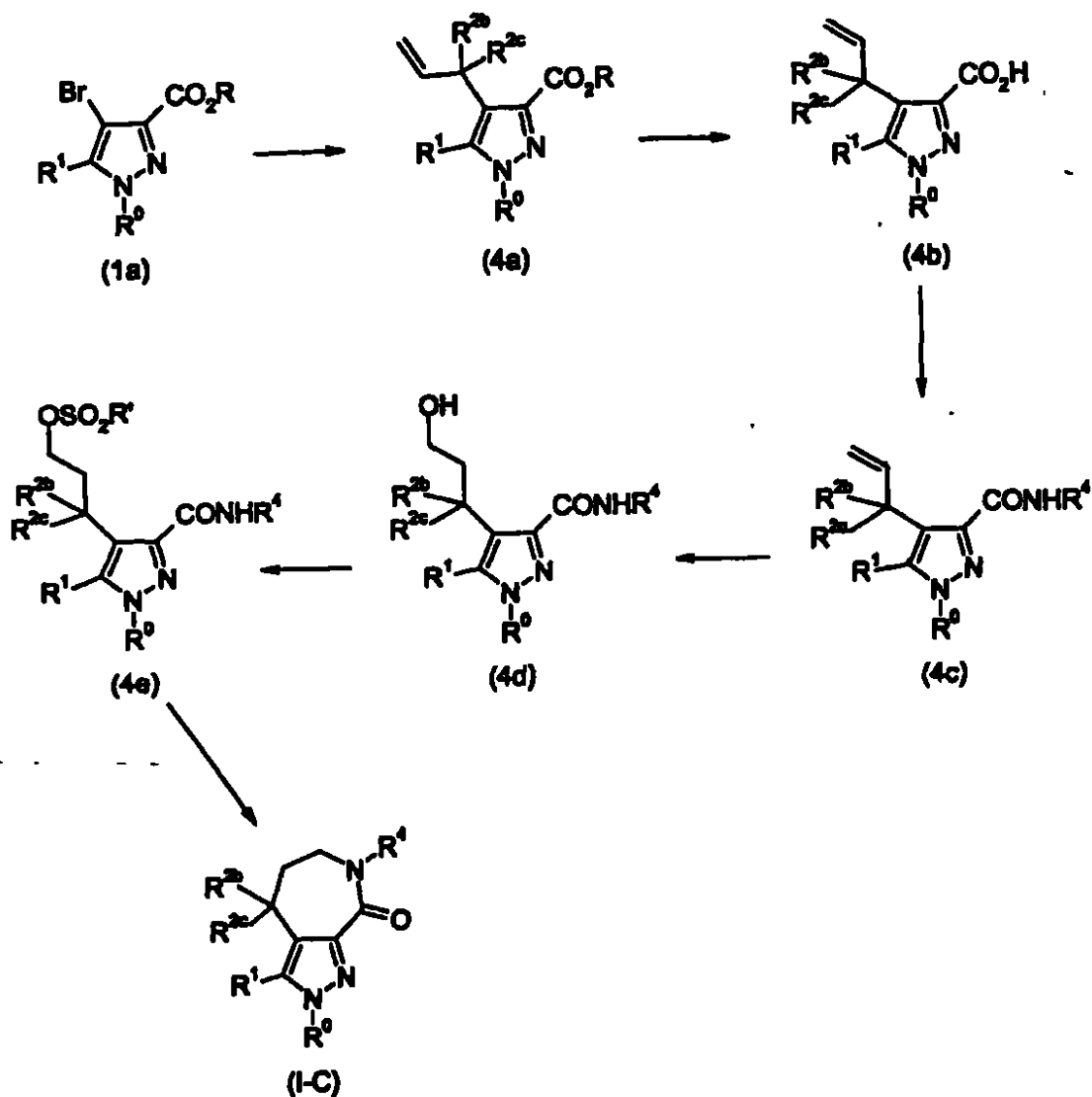


Esquema III

El intermedio de amida (3a) puede prepararse a partir del éster carboxílico (1d) por condensación del compuesto hidroxiamino deseado con el intermedio (1e) a una temperatura elevada en un disolvente aprótico (por ejemplo, tolueno). Después, el compuesto de fórmula (I-B) puede introducirse usando reacciones de formación de éter convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el enlace éter puede formarse usando las condiciones de reacción de Mitsunobu (1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) en presencia de trifenilfosfina). Véase, Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1 (1981).

El Esquema IV muestra los procedimientos generales que podrían usarse para obtener compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es $-\text{C}(\text{R}^{2b})(\text{R}^{2c})-$, donde R^{2b} y R^{2c} son como se han definido anteriormente.

95
A?



Esquema IV

El grupo alilo del intermedio (4a) puede introducirse mediante acoplamiento catalizado con paladio (Pd(0)) del intermedio de bromo (1a) con el organoestannano deseado usando procedimientos análogos a los descritos por Martorell, G., et al. en *Tetrahedron Lett.* 31 (16), 2357-2360 (1990). Por ejemplo, el intermedio (1a) puede tratarse con el organoestannano deseado (por ejemplo, alil-SnBu₃) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(0)/fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,3-bis(difenil-fosfinopropano (dppp) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe)/cloruro de litio) en DMF a reflujo. El grupo protector de carboxi puede retirarse usando métodos convencionales bien conocidos por los

9/6

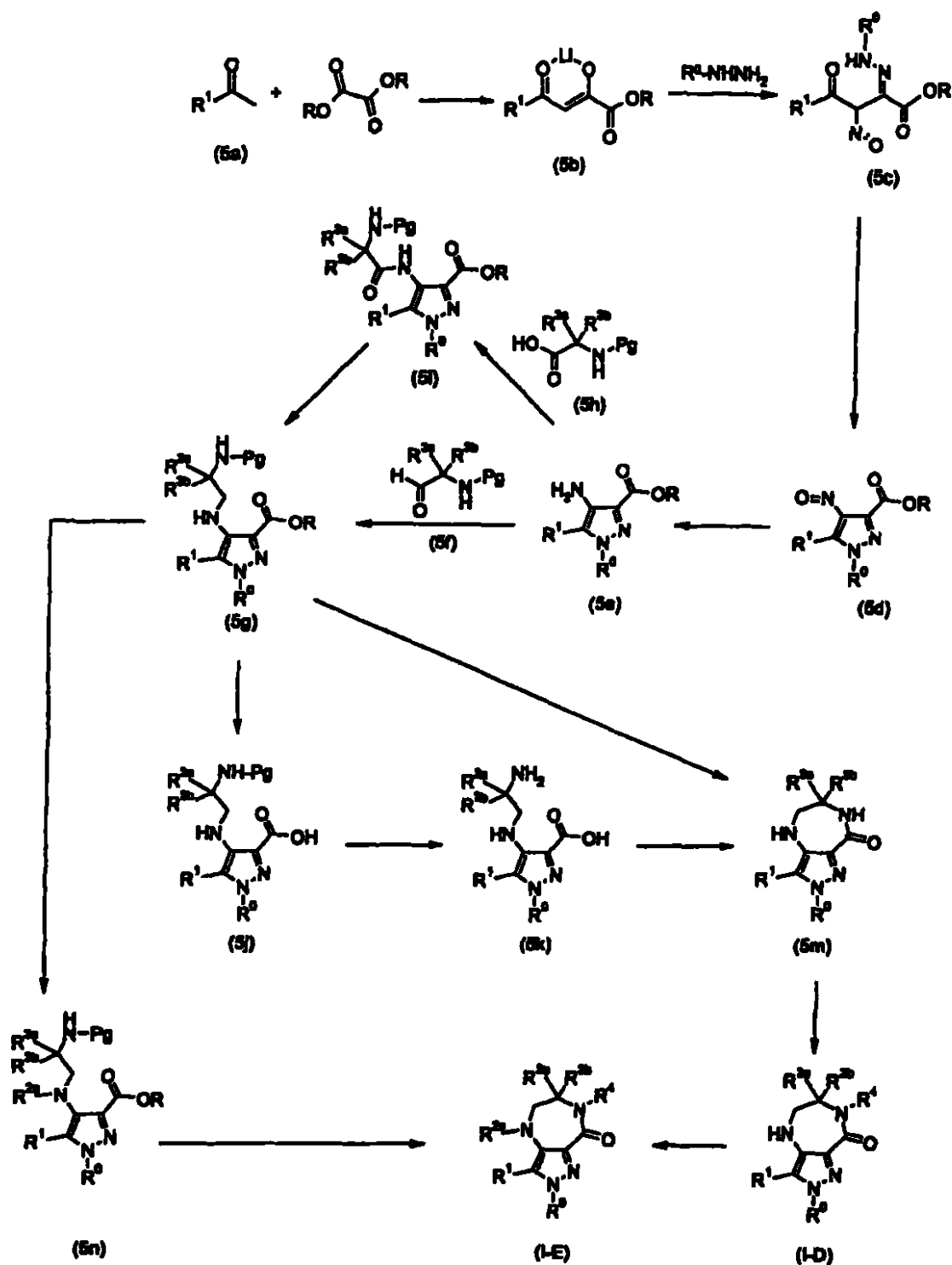
especialistas en la técnica, tales como tratamiento con una base alcalina fuerte (por ejemplo, hidróxido potásico) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol). Después, el grupo carboxi puede condensarse con la amina deseada (R^4NH_2) para producir el intermedio de amida (4c). Por ejemplo, el intermedio de ácido (4b) puede tratarse con

5 R^4NH_2 en presencia de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfórico y una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente aprótico (por ejemplo, 1,2-dicloroetano). El grupo vinilo del intermedio de amida (4c) puede hidratarse usando medios convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio de amida (4c) puede tratarse con 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN) en un disolvente

10 aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno e hidróxido sódico acuoso. Después, el intermedio de hidroxil resultante (4d) puede sulfonarse por reacción del grupo hidroxil con un cloruro de alquilsulfonilo (por ejemplo, $R'SO_2Cl$) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) y un disolvente aprótico (cloruro de metileno). El intermedio de sulfonato (4e) puede ciclarse en el

15 producto final (I-C) por tratamiento con una base fuerte (por ejemplo, hidruro sódico) en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF).

El Esquema V muestra los procedimientos generales que podrían usarse para obtener compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es $-N(R^{2a})-$, donde R^{2a} es como se ha definido anteriormente.



Esquema V

La sal de litio (5b) puede prepararse por tratamiento de la metilcetona (5a) con hexametildisilazida de litio a una temperatura de aproximadamente -78°C en un disolvente aprótico tal como THF, seguido de condensación con oxalato de dietilo, como se describe en el documento WO 00/46209. Después, la sal de litio aislada (5b)

se disuelve en un ácido tal como ácido acético y se nitrosa mediante la adición gota a gota de nitrito sódico acuoso a una temperatura de aproximadamente 0-10°C (Tetrahedron, 3, 209 (1958); Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 208 (1979)). Después, puede añadirse directamente una hidrazina sustituida a la mezcla de reacción para producir el intermedio (5c). La ciclación de (5c) se realiza por calentamiento del intermedio (5c) y una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado en un disolvente tal como isopropanol a una temperatura de aproximadamente 60°C para proporcionar el nitrosopirazol (5d). El grupo nitroso del intermedio (5d) puede reducirse por tratamiento de (5d) con ditionito sódico en una mezcla de disolventes tal como acetato de etilo y agua, produciendo el aminopirazol (5e), que se alquila reductora-
 5 mente con un aminoaldehído protegido apropiadamente (5f) (tal como N-(2-oxoetil)carbarnato de terc-butilo cuando $R^4 = H$) y un reactivo como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico para dar el intermedio (5g) (véase, por ejemplo, el documento EP 1329160). Como alternativa, la amina (5e) puede acoplarse
 10 con el ácido (5h) en condiciones convencionales para dar la amida (5i) que después puede reducirse (por ejemplo, BH_3) para dar la amina (5g). El grupo protector de carboxi en (5g) puede hidrolizarse con una base fuerte (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico) en un disolvente prótico polar (por ejemplo, etanol) para dar el intermedio (5j). La retirada del grupo protector de amino usando
 15 métodos convencionales (por ejemplo, ácido trifluoroacético o HCl acuoso en etanol para la retirada del grupo Boc, e hidrogenólisis para la retirada del grupo Cbz) puede proporcionar el derivado de aminoácido (5k), que puede ciclarse en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, EDC o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N-tetrametiluronio (HATU)) para formar la lactama (5m).
 20 Como alternativa, la desprotección de la funcionalidad amino en (5g) usando condiciones convencionales, seguido del tratamiento con una base (por ejemplo, etóxido sódico) en un disolvente alcohólico (por ejemplo, etanol) o con un ácido fuerte tal como ácido polifosfórico (PPA) puede producir la lactama (5m). Los compuestos de fórmula (I-D) pueden prepararse a partir de (5m) por tratamiento con un agente de
 25 alquilación adecuado (por ejemplo, R^4-X , donde X es un grupo saliente) en presencia de una base fuerte (por ejemplo, hidruro sódico) en un disolvente polar (por ejemplo, DMF, THF). Los compuestos de fórmula (I-E) pueden prepararse a partir de (I-D) por desprotonación con una base tal como hidruro sódico o hexametildisilazida sódica en un disolvente tal como DMF; seguido de alquilación con $R^{2a}-X$. El tratamiento de (I-D)

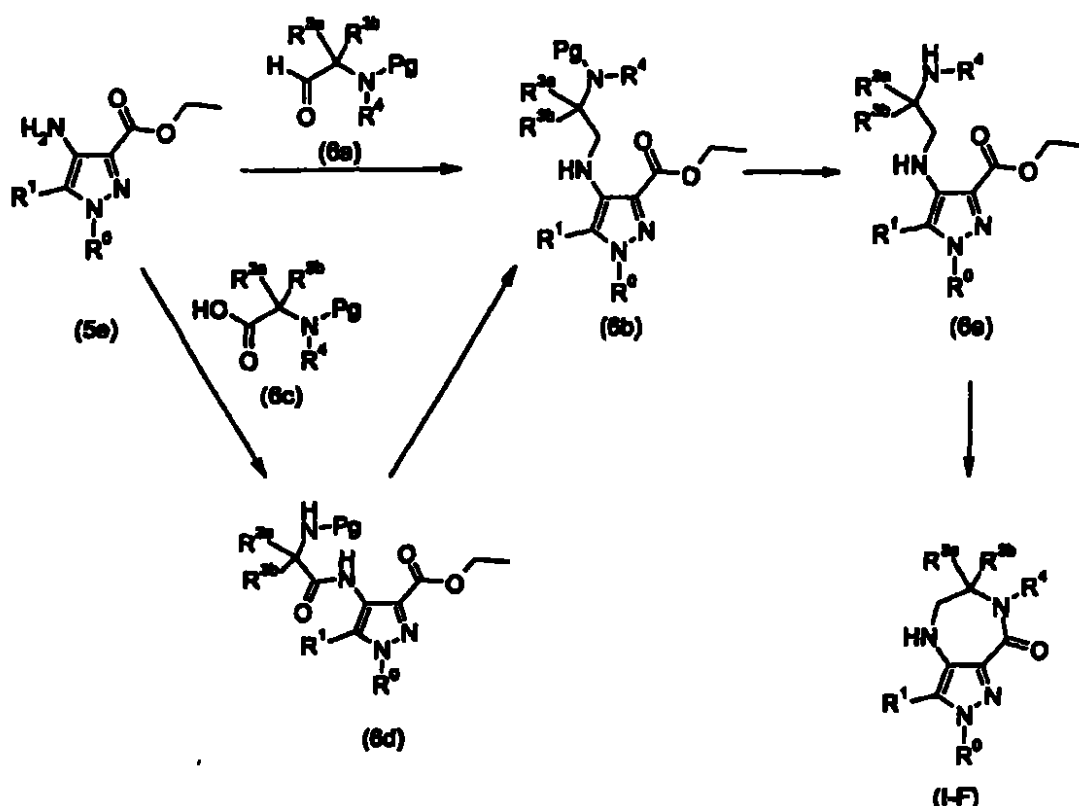
con un cloruro de acilo o anhídrido de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base terciaria tal como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente no polar tal como CH_2Cl_2 o benceno puede proporcionar compuestos de Fórmula (I-E) en la que R^{2a} es alquilcarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$). En ciertos casos, puede ser necesario proteger primero el grupo amino N-4 en el intermedio (5m) con un resto trifluoroacetilo que puede retirarse en una etapa posterior después de la alquilación con $\text{R}^4\text{-X}$. El grupo R^{2a} en (I-E) también puede introducirse antes en la secuencia por tratamiento del intermedio (5g) con un agente de aclación apropiadamente sustituido en presencia de una base (por ejemplo, DMAP, piridina) en un disolvente no polar (por ejemplo, CH_2Cl_2). Si es necesario, el resto amida del intermedio (5g) puede reducirse selectivamente en presencia de la funcionalidad éster usando BH_3 en un disolvente polar (Por ejemplo, THF). La desprotección de (5g) y la ciclación como se ha descrito previamente pueden proporcionar compuestos de fórmula (I-E).

Los ejemplos representativos de los compuestos de Fórmula (I-D) que pueden prepararse por los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema IV incluyen: 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona; y 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona.

Un ejemplo representativo de un compuesto de Fórmula (I-E) que puede prepararse por los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema IV incluye 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,6,6-trimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona.

El Esquema VI muestra una variación en el procedimiento descrito en el Esquema V donde el sustituyente R^4 ya está presente en el aldehído de partida (6a) o en el ácido (6c).

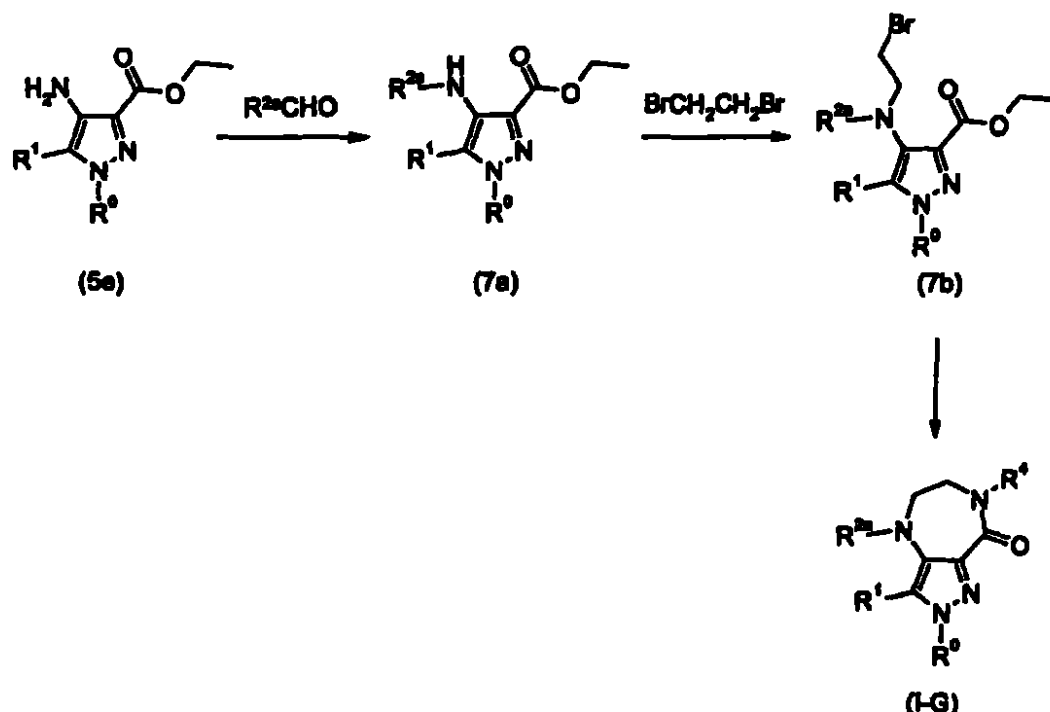
120
101



Esquema VI

El Intermedio de aminopirazol (5e) puede tratarse con un intermedio de aldehído (6a) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido acético) y un agente reductor (por ejemplo, NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) en un disolvente no polar (por ejemplo, 1,2-dicloroetano) para dar el intermedio (6b). Como alternativa, la amina (5e) puede acilarse con el ácido (6c) en condiciones convencionales para dar la amida (6d), que después puede reducirse (por ejemplo, BH_3) para dar la amina (6b). La retirada del grupo protector de amino en condiciones convencionales puede producir el intermedio (6e) que puede convertirse en la lactama (I-F) como se ha descrito previamente. Los ejemplos representativos de los compuestos de Fórmula (I-F) que pueden prepararse mediante los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema VI incluyen 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-9-metil-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-2H-2,3,4a,9-tetraazaciclopenta[f]azulen-4-ona; y 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-2,3,4a,10-tetraaza-benzo[f]azulen-4-ona.

El Esquema VII muestra un procedimiento alternativo para preparar compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno, y X es $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$, donde R^{2a} es como se ha definido anteriormente.



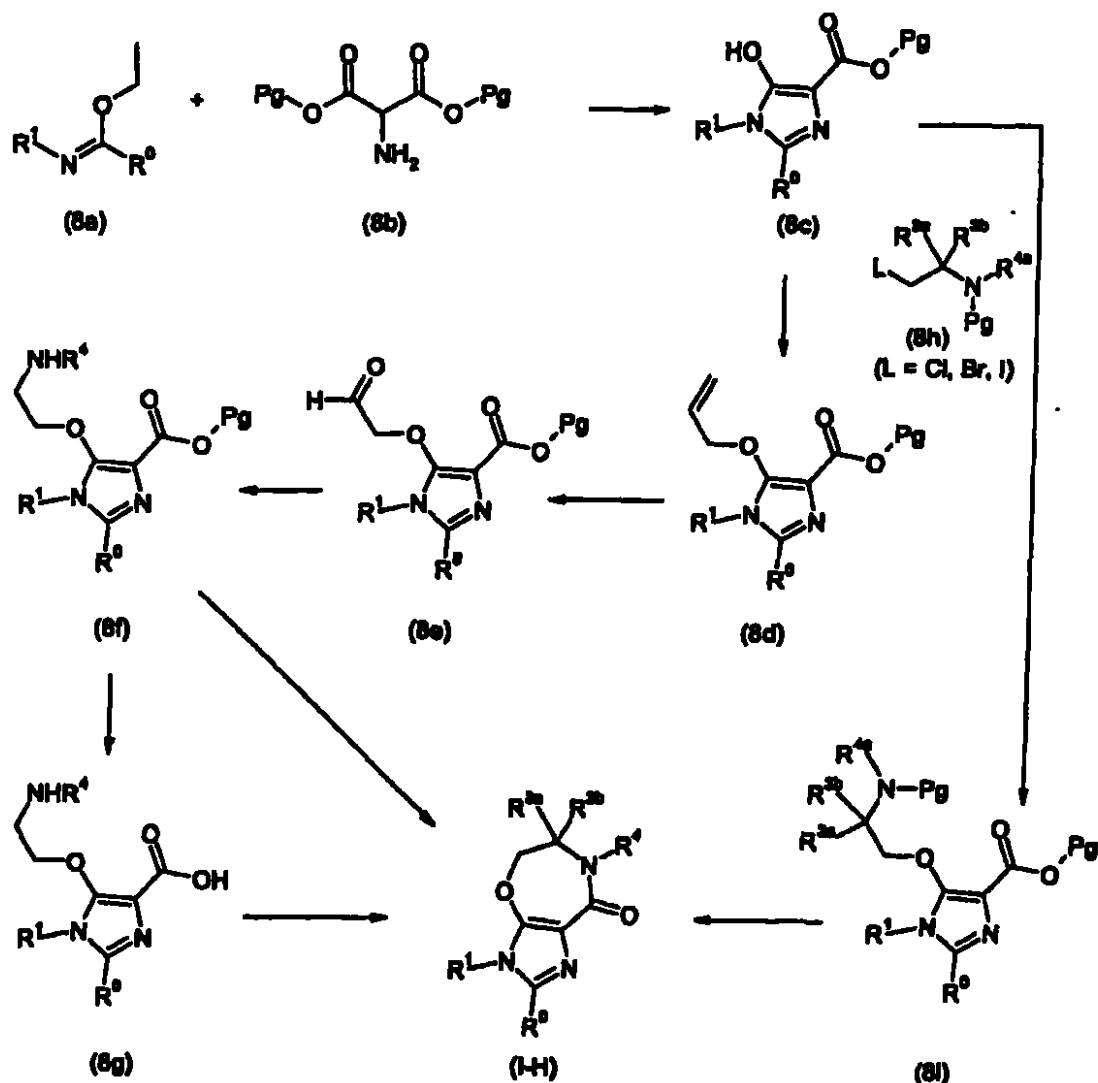
Esquema VI

El intermedio (7a) puede prepararse a partir de la amina (5e) usando procedimientos de aminación reductora convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. El intermedio (7a) también puede prepararse por acilación de (5e) seguido de reducción selectiva de la amida como se ha descrito anteriormente. Después, la amina puede homologarse al bromuro (7b), tal como por alquilación con 1,2-dibromoetano en presencia de una base tal como carbonato potásico o carbonato sódico en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, THF o DMF) a una temperatura de aproximadamente 0-100°C usando procedimientos tales como los descritos en *Heteroatom Chemistry*, 13, 63-71 (2002). El posterior tratamiento con una amina primaria dará una amina secundaria (véase el documento US 6.207.663) que puede ciclarse espontáneamente en la lactama (I-G). Como alternativa, el éster puede hidrolizarse en el ácido y después acoplarse con la amina para formar la lactama (I-G) usando condiciones bien conocidas por los especialistas en la técnica. Un ejemplo representativo del compuesto de fórmula (I-G) que puede prepararse mediante los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema VII incluye 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona.

Los compuestos de la presente invención en los que A es carbono, B es nitrógeno, R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno y X es O pueden prepararse como se muestra en el

102
103

Esquema VIII.



Esquema VIII

El intermedio (8a) puede hacerse reaccionar con el aminomalonato de dialquilo (ib) para proporcionar el derivado de éster alquílico del ácido 5-hidroxi-1H-imidazol-4-carboxílico (8c) usando procedimientos análogos a los descritos en *J. Het. Chem.* 19, 193-200 (1982). El tratamiento de (8c) con bromuro de alilo en un disolvente polar (por ejemplo, THF) usando una base suave (por ejemplo, carbonato potásico) puede proporcionar el intermedio O-alquilado (8d). El grupo olefina de (8d) puede dihidroxilarse usando tetróxido de osmio en presencia de N-óxido de N-metilmorfolina en un disolvente acuoso (por ejemplo, dioxano y H_2O) y el intermedio de diol puede escindirse oxidativamente usando peryodato sódico para dar el intermedio (8e). El tratamiento del aldehído (8e) con una amina apropiadamente sustituida (R^4NH_2) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, HOAc) y un agente reductor (por

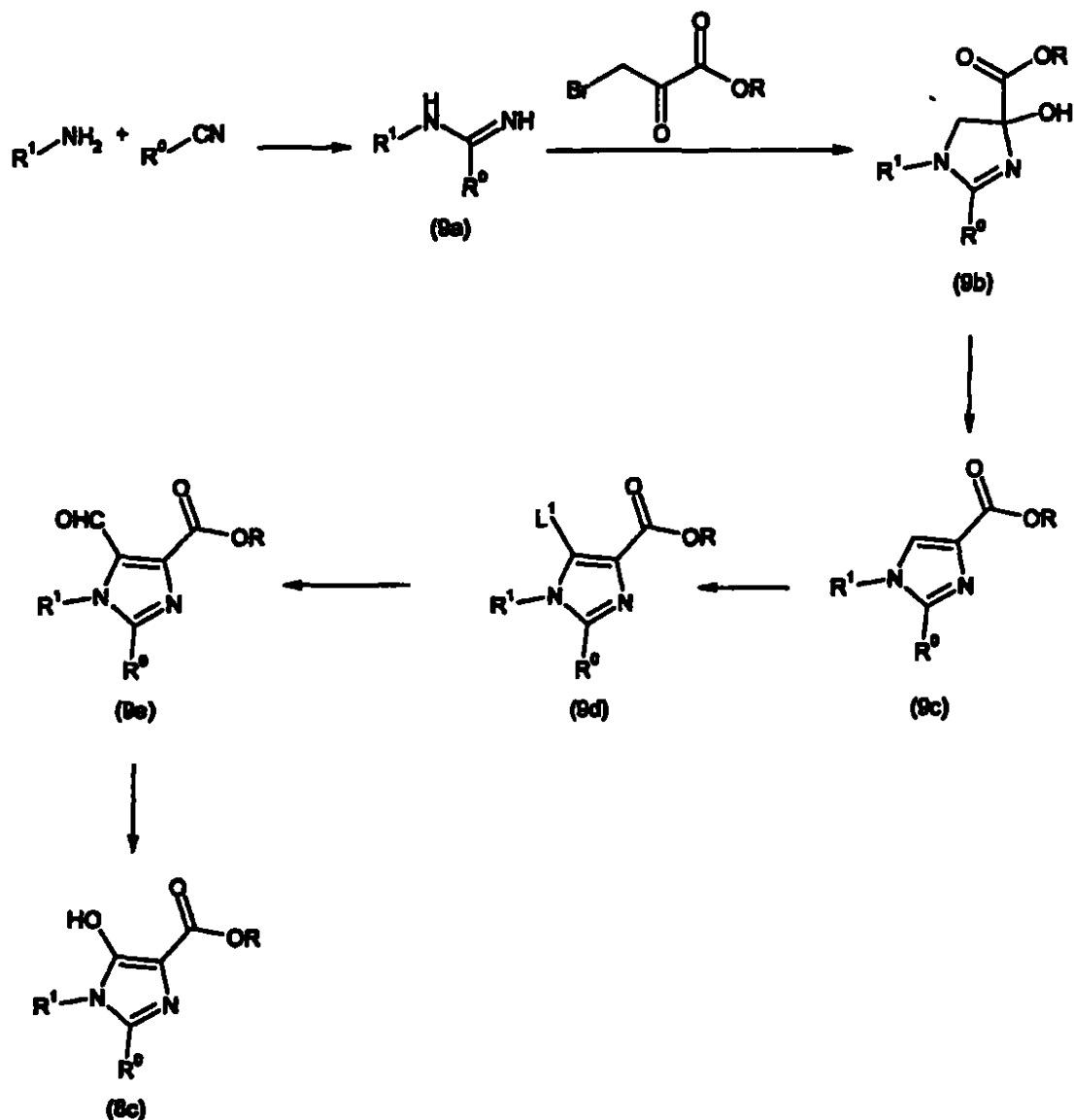
103
100

ejemplo, NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) puede producir el intermedio (8f). La hidrólisis del grupo protector de carboxi en (8f) puede proporcionar el intermedio (8g) que puede ciclarse en presencia de EDC o HATU como se ha descrito previamente para proporcionar el compuesto (I-H). El intermedio (8f) puede convertirse directamente en (I-H) en condiciones ácidas (PPA) o básicas (NaOEt/EtOH) como se ha descrito anteriormente.

En una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (I-H) en la que R^{3a} y R^{3b} pueden ser un sustituyente diferente de hidrógeno, el intermedio (8c) puede hacerse reaccionar con un derivado de β -haloetilenoamina sustituido o sin sustituir en el que el grupo amino está protegido adecuadamente y R^{4a} es hidrógeno o R^4 . El producto de la etapa de alquilación, intermedio (8l), puede desprotegerse en condiciones convencionales y ciclarse en presencia de un ácido (por ejemplo, PPA) o una base (por ejemplo, NaOEt/EtOH) para producir (I-H) donde R^{4a} es R^4 . Cuando R^{4a} es hidrógeno, la amida puede alquilarse en condiciones convencionales como se ha descrito anteriormente para proporcionar (I-H).

El Esquema IX describe un método alternativo para preparar el intermedio (8c).

124



Esquema IX

El intermedio (9a) puede prepararse por tratamiento de la amina apropiada que tiene el grupo R¹ deseado con trimetilaluminio en condiciones atmosféricas inertes seguido de condensación con el cianuro apropiado que tiene el grupo R² deseado. Las aminas adecuadas incluyen fenilaminas sustituidas (por ejemplo, 4-clorofenilamina, 4-fluorofenilamina, 4-bromofenilamina, 4-yodofenilamina, 4-clanofenilamina y similares), piridin-2-ilamina, piridin-3-ilamina, piridin-4-ilamina, piridinilaminas sustituidas (por ejemplo, 2-dimetilaminopiridin-5-ilamina, 2-metoxipiridin-5-ilamina, 5-cloropiridin-2-ilamina, 5-metilpiridin-2-ilo, 5-metoxipiridin-2-ilamina, 3-cloropiridin-4-ilamina, 2-N-morfolinilpiridin-5-ilo y similares) y otras aril y heteroarilaminas sustituidas o no sustituidas disponibles en el mercado o que se sintetizan fácilmente. Los compuestos de ciano adecuados incluyen benzonitrilos sustituidos (por ejemplo, 2-

103
p. 5

clorobenzonitrilo, 2-fluorobenzonitrilo, 2-metoxibenzonitrilo, 2-metilbenzonitrilo, 2,4-diclorobenzonitrilo, 2,4-difluorobenzonitrilo, 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo, 2-cloro-4-metilbenzonitrilo, 2,4-dimetoxibenzonitrilo, 2-metil-4-clorobenzonitrilo y similares),
5 piridinas ciano-sustituidas (por ejemplo, 4-ciano-3-cloropiridina) y otros aril o heteroarilnitrilos sustituidos o no sustituidos disponibles en el mercado o que se sintetizan fácilmente.

Después, el intermedio (9a) puede condensarse con un éster del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (en el que R es un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo, bencilo, etc.) para producir el 4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-éster ciclado (9b)
10 usando procedimientos análogos a los descritos por Khanna, I. K., et al., en J. Med. Chem. 40, 1634 (1997). Por ejemplo, el intermedio de amidina (8a) se calienta a reflujo en un disolvente polar (por ejemplo, isopropanol) en presencia de una base suave (por ejemplo, bicarbonato sódico). Generalmente, la reacción (es decir, al ciclación seguida de deshidratación) se produce directamente para dar el intermedio
15 de éster de imidazol deseado (9c). En algunos casos, puede ser necesario deshidratar el producto de condensación de carbinol (9b) con un catalizador ácido (por ejemplo, ácido toluenosulfónico en tolueno a reflujo) para proporcionar el éster de imidazol deseado (9c).

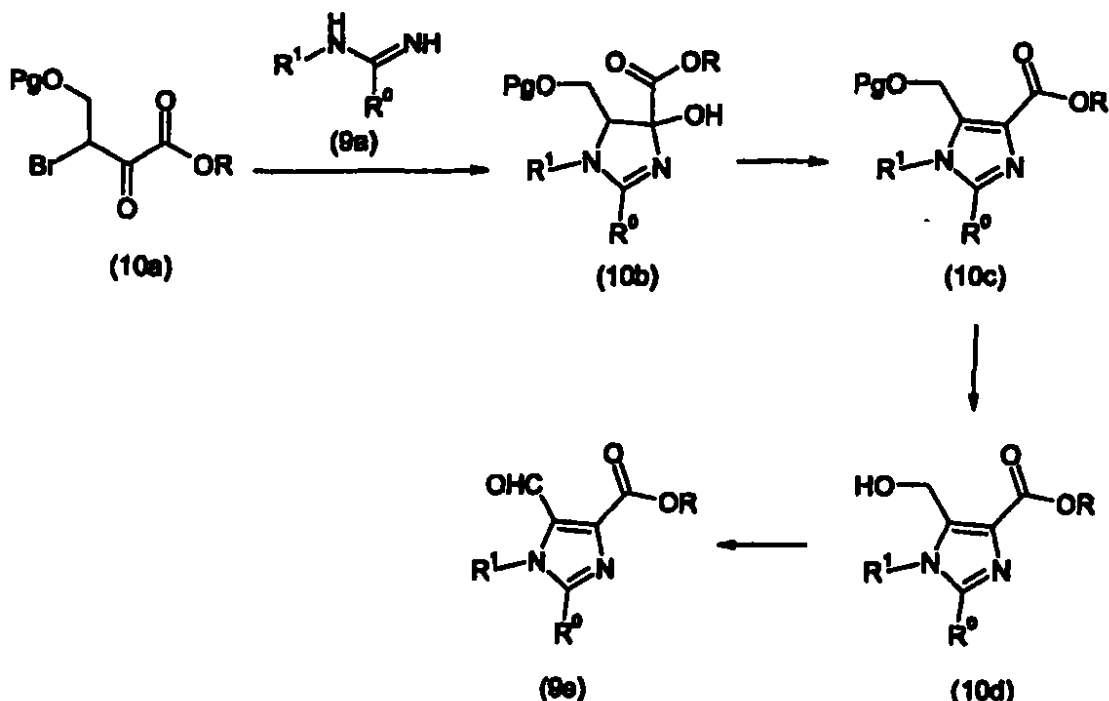
El éster de imidazol (9c) puede prepararse a partir del intermedio de 4-hidroxi-
20 4,5-dihidro (9b) usando procedimientos de deshidratación convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio (9b) puede tratarse con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en tolueno a reflujo. Como alternativa, el intermedio (9b) puede tratarse con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina).

El intermedio (9d, en el que L¹ es un halógeno) puede sintetizarse a partir del
25 éster de imidazol (9c) usando un agente de halogenación tal como bromo, N-bromosuccinimida, yodo o N-yodosuccinimida en un disolvente prótico adecuado tal como ácido acético glacial o ácido trifluoroacético o un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, éter o THF, a temperaturas de reacción que varían de 35°C a 100°C. La
30 transmetalación de (9d) usando una base de alquil litio, preferiblemente *n*-BuLi o *terc*-butil litio, o un reactivo de Grignard de alquilo tal como MeMgBr o EtMgBr, en un disolvente aprótico polar tal como éter dietílico, dioxano o THF, a temperaturas de reacción que varían de -100°C a -78°C, seguido del tratamiento con un equivalente de formilo tal como DMF, formilpiperidina o formiato de etilo proporciona el derivado de

106
102

aldehído (9e). Como alternativa, (8e) puede prepararse directamente a partir de (9c) por: (1) tratamiento con POCl_3 o POBr_3 en un disolvente tal como DMF a temperaturas de reacción que varían de 35°C a 100°C , seguido de hidrólisis; o (2) preparación in situ de varios equivalentes de un reactivo de Vilsmeier (POCl_3 o POBr_3 en DMF) en un disolvente aprótico tal como CH_2Cl_2 o dicloroetano, seguido de hidrólisis. El intermedio de aldehído (9e) puede convertirse en el intermedio de hidroxil (8c) mediante los métodos descritos en el Esquema I para la conversión del intermedio (1c) en el intermedio (1d).

El intermedio de aldehído (9e) también puede sintetizarse mediante la ruta general mostrada en el Esquema X a continuación.



Esquema X

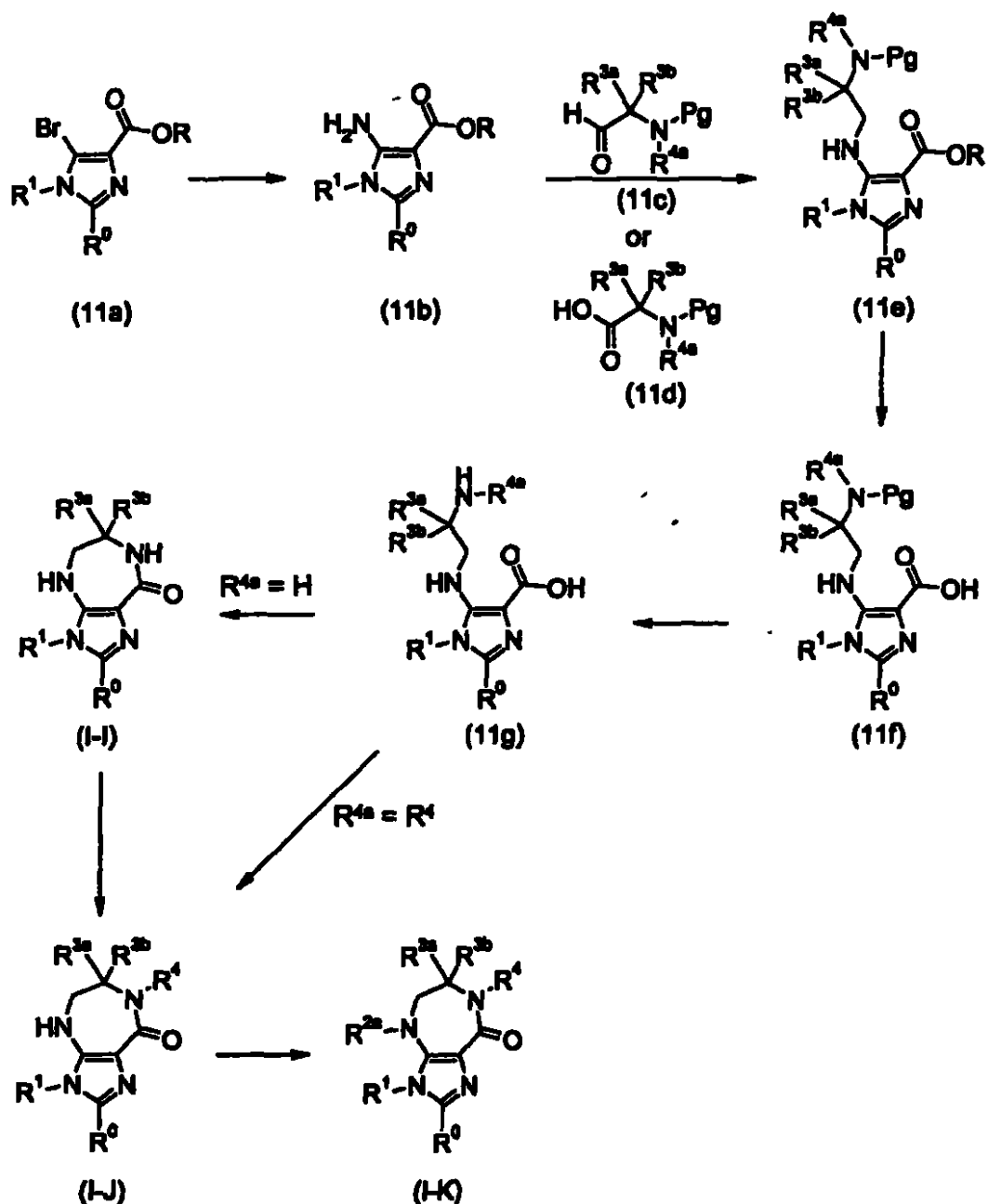
El intermedio (9a) puede condensarse con el derivado de éster alquílico del ácido 3-bromo-4-hidroxi-2-oxo-butírico (10a) con un grupo protector adecuado en el sustituyente 4-hidroxi para producir el intermedio ciclado (10b) que puede deshidratarse como se ha descrito previamente para dar el intermedio de imidazol (10c). El grupo protector (Pg) del grupo 5-hidroximetilo en el intermedio (10c) puede retirarse posteriormente mediante procedimientos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Después, el intermedio (10d) puede transformarse en (9e) usando procedimientos de oxidación análogos a los descritos en *Tett. Lett.*, 35, 9391-4 (1994)

o J. Het. Chem., 39, 841-844 (2002). Por ejemplo, el derivado de 5-hidroximetilimidazol (9d) puede tratarse con cloruro de oxalilo, DMSO y una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente halogenado tal como CH₂Cl₂ o CHCl₃. Como alternativa, el intermedio (10d) puede oxidarse usando MnO₂ en un disolvente polar o no polar tal como MeOH, acetona, dioxano, éter, CH₂Cl₂ o CHCl₃.

Los ejemplos representativos de compuestos de Fórmula (I-H) que pueden prepararse mediante los procedimientos descritos anteriormente en los Esquemas VIII, IX o X incluyen: 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; y 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona.

Los compuestos de la presente invención en los que A es carbono, B es nitrógeno y X es N pueden prepararse como se muestra en el Esquema XI.

108
1

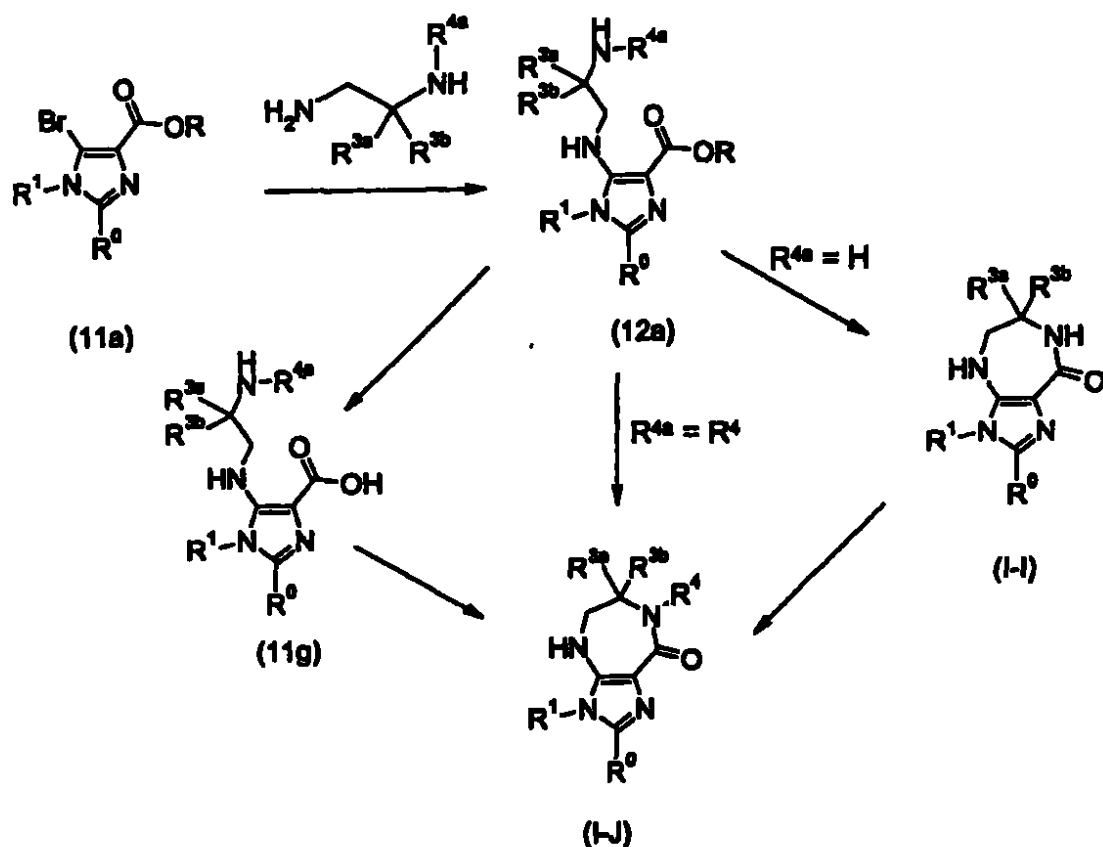


Esquema XI

El intermedio (11a), preparado como se ha mostrado en el Esquema IX para el compuesto (9d, L = Br), puede tratarse con un equivalente de amoniaco tal como bis(trimetilsilil)amida de litio en presencia de una cantidad catalítica de Pd(dba)₂ y un ligando de fosfina tal como P(t-Bu)₃ en un disolvente no polar (por ejemplo, tolueno) a temperaturas que varían de 23°C a la temperatura de reflujo para dar el intermedio (11b). En Lee et al. en *Organic Letters*, 3, 2729-273 (2001) se describen ejemplos de procedimientos relacionados. El tratamiento de (11b) con un derivado de aminoaldehí-

do protegido (11c) (tal como N-(2-oxoetil)carbarnato de *terc*-butilo, donde $R^{4a} = H$), donde R^{4a} es hidrógeno o R^4 , y un agente reductor (por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico) puede proporcionar el intermedio (11e) (véase, por ejemplo, el documento EP 1329160). Como alternativa, la amina (11b) puede acilarse con el ácido (11d) en condiciones convencionales para dar una amida, que después puede reducirse (por ejemplo, BH_3) para dar la amina (11e) como se ha descrito anteriormente. La hidrólisis del grupo protector de carboxi en (11e) con K_2CO_3 acuoso en un disolvente alcohólico o con una base alcalina tal como KOH en un disolvente polar (por ejemplo, etanol) puede proporcionar el intermedio (11f). La desprotección del grupo amino en (11f) usando métodos convencionales puede proporcionar el intermedio (11g), que puede experimentar ciclación como se ha descrito previamente para formar la lactama (I-I, $R^{4a} = H$) o el compuesto (I-J, $R^{4a} = R^4$). Como alternativa, el grupo protector de amino en (11e) puede retirarse y el producto tratarse con una base (por ejemplo, metóxido sódico) en un disolvente alcohólico (por ejemplo, metanol) o un ácido (por ejemplo, PPA) para formar la lactama (I-I, $R^{4a} = H$) o el compuesto (I-J, $R^{4a} = R^4$) como se ha descrito previamente. Los compuestos de fórmula (I-J) e (I-K) pueden prepararse a partir de (I-I) como se ha descrito para los análogos de pirazollilo (I-D) e (I-E) en los Esquemas V-VII.

Los compuestos de fórmula (I-J) también pueden prepararse a partir del compuesto (I-I) mediante la ruta mostrada en el Esquema XII.



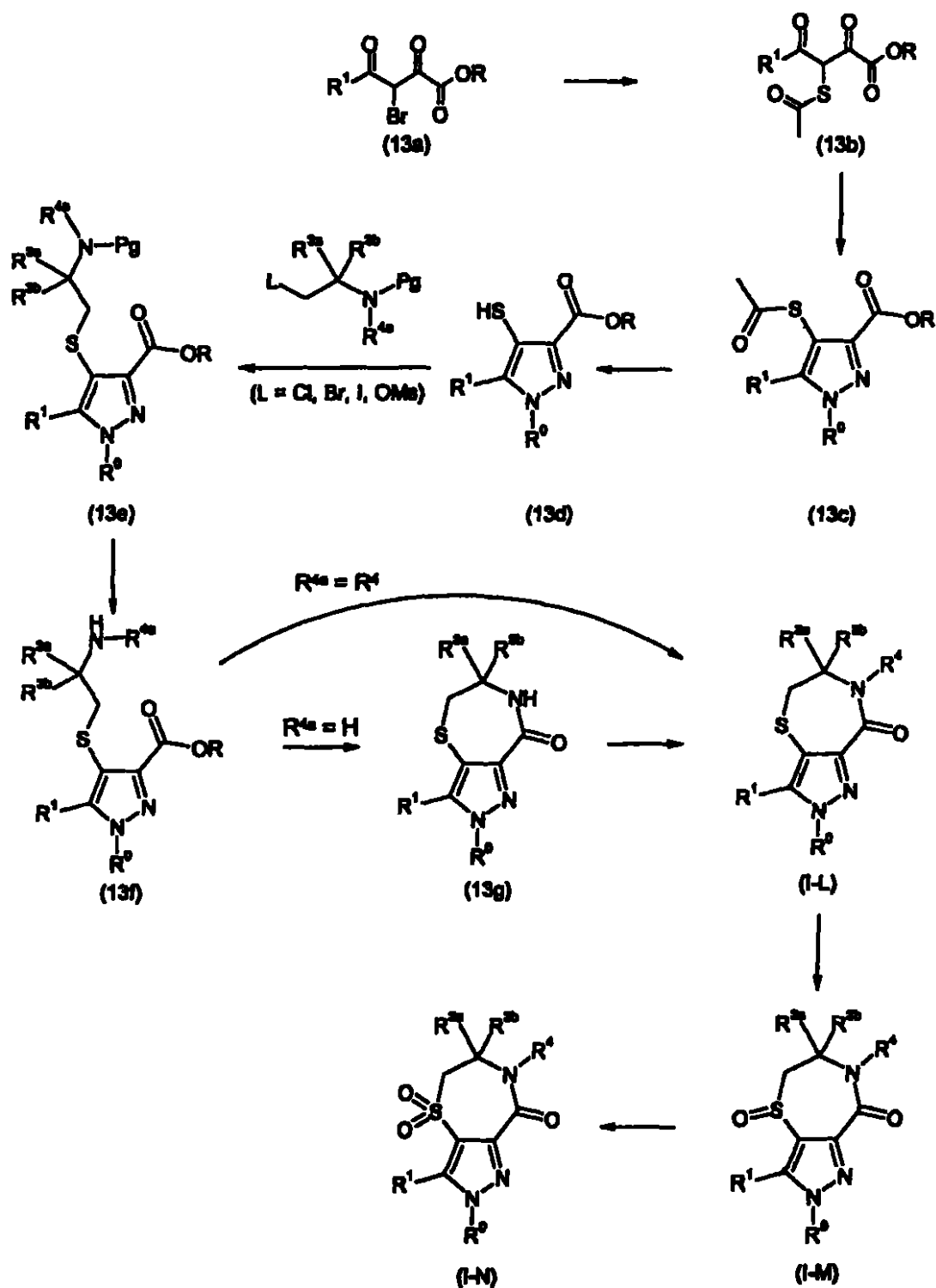
Esquema XII

La reacción del intermedio (11a) con etilendiamina o un derivado de etilendiamina apropiadamente sustituido y óxido cúprico en un disolvente tal como piridina en presencia de una base tal como carbonato potásico puede proporcionar el intermedio (12a) que puede experimentar ciclación en condiciones básicas (NaOMe/MeOH) o ácidas (PPA) para proporcionar el intermedio (11h, R^{4a} = H) o el compuesto (I-I, donde R^{4a} = R⁴). Como alternativa, el éster (12a) puede hidrolizarse para proporcionar el ácido (11g). Los métodos descritos en el Esquema XI pueden usarse para convertir el intermedio (11g) y el compuesto (I-I) en compuestos de Fórmula (I-J).

Los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-I), (I-J) o (I-K) que pueden prepararse mediante los procedimientos descritos anteriormente en los Esquemas XI y XII incluyen: 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona; y 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,6,6-trimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona.

El Esquema XIII describe la preparación de compuestos de fórmula (I-L), (I-M)

e (I-N) en las que A es nitrógeno, B es carbono y X es S, SO o SO₂.



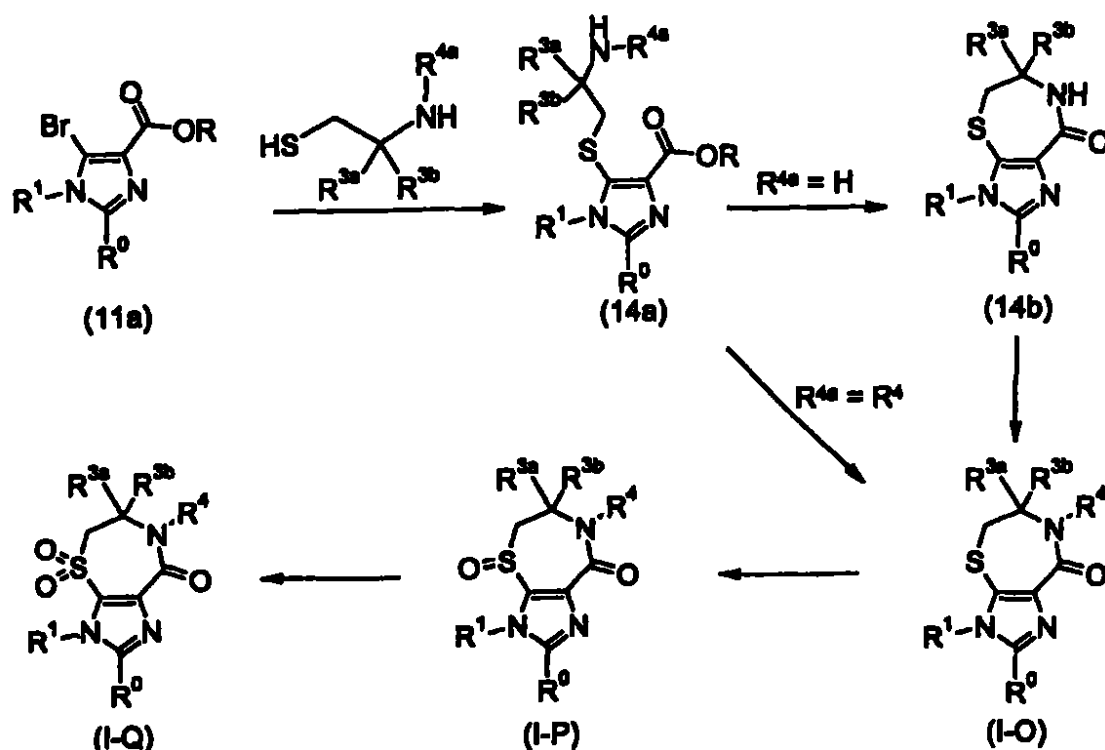
Esquema XIII

El compuesto (13a, véase Andreichikov et al., *J. Org. Chem. USSR* (Engl. Transl.), 23 (4), 798-792 (1987)) se hace reaccionar con ácido tioacético en un disolvente aprótico polar (por ejemplo éter o THF) en presencia de una base de amina

(por ejemplo, trietilamina) a temperaturas que varían de 0°C a 100°C para dar el intermedio (13b). La condensación de (13b) con un derivado de hidrazino sustituido (R^0NHNH_2) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido acético) en un disolvente tal como etanol, isopropanol o tolueno puede proporcionar el intermedio de pirazolilo (13c). La retirada del grupo protector de tioacetilo con un agente reductor tal como $LiBH_4$ en un disolvente polar tal como THF a temperaturas que varían de 0°C a 80°C puede proporcionar el derivado de éster alquílico del ácido 4-mercapto-1H-pirazolo-3-carboxílico (13d). El compuesto (13d) puede hacerse reaccionar con un derivado de β -haloetilenodiamina apropiadamente sustituido o no sustituido en el que el grupo amino se protege con un grupo adecuado (por ejemplo, Pg) en presencia de una base suave (por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3). La desprotección del grupo amino en condiciones convencionales puede proporcionar compuestos tales como (13f) que pueden ciclarse en presencia de un ácido (por ejemplo, PPA) o una base (por ejemplo, $NaOMe/MeOH$) como se ha descrito anteriormente. La alquilación de (13g) usando procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema IV puede producir compuestos tales como (I-L). El compuesto (I-L) puede convertirse en el correspondiente sulfóxido (I-M) o sulfona (I-N) usando un agente oxidante tal como ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) o una oxaziridina, con el estado de oxidación del átomo de azufre dependiente del tiempo de reacción.

Los ejemplos representativos de los compuestos de Fórmula (I-L), (I-M) e (I-N) que pueden prepararse mediante los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema XIII incluyen: 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4 λ^4 -tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4 λ^4 -tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; y 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona.

El Esquema XIV describe la preparación de compuestos de Fórmula (I-O), (I-P) e (I-Q) donde A es carbono, B es nitrógeno y X es S, SO o SO_2 .

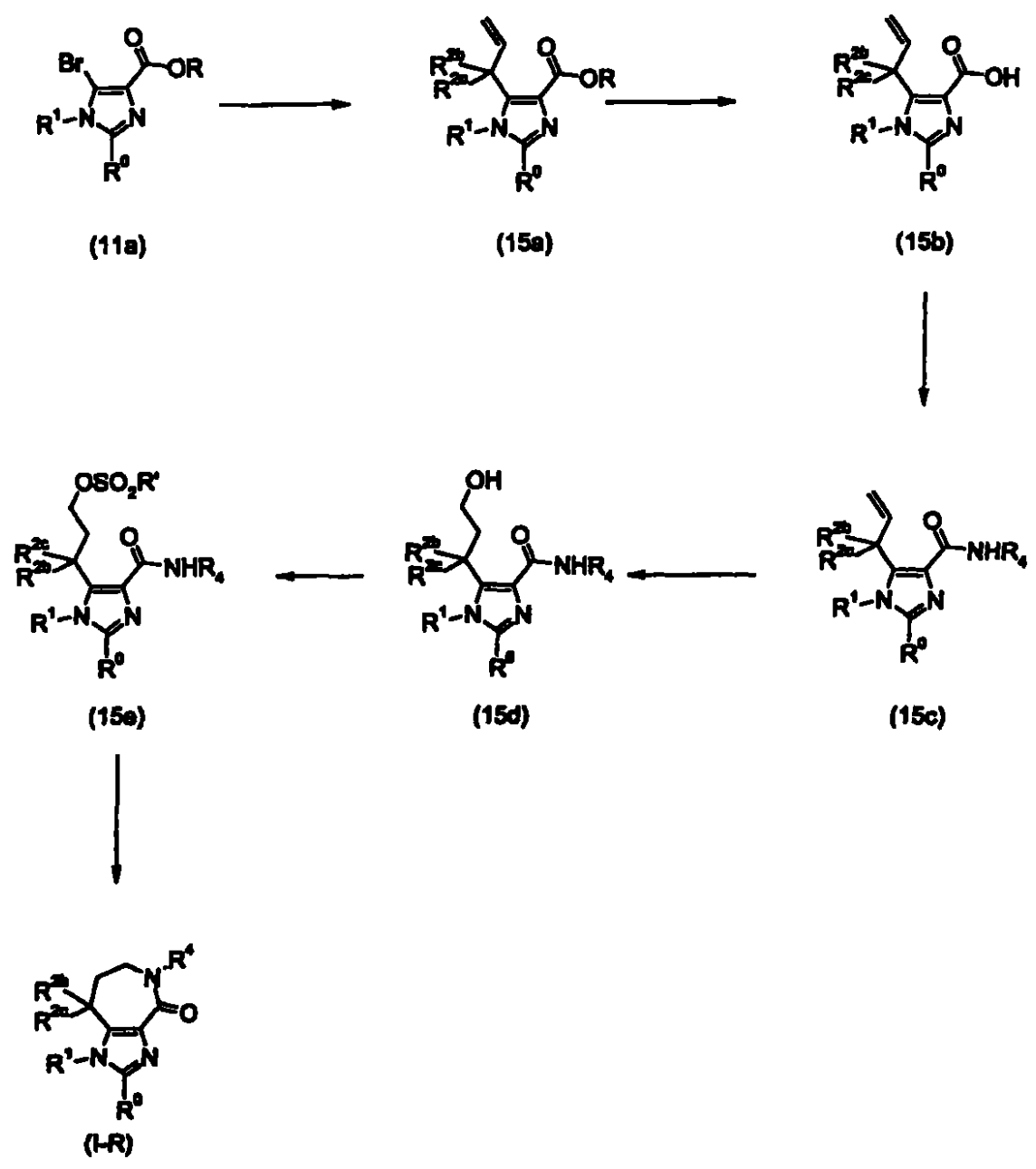


Esquema XIV

El compuesto (11a) puede hacerse reaccionar con cisteamina o un derivado de 2-amino-propano-1-tiol sustituido en un disolvente tal como DMF en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para proporcionar el intermedio (14a) que después puede ciclarse en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido polifosfórico (PPA)) o básicas (por ejemplo, NaOMe/MeOH) para producir el intermedio (14, R^{4a} = H) o el compuesto (I-O, R^{4a} = R⁴). La alquilación de (14b) usando procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema V puede producir compuestos tales como (I-O). El compuesto (I-O) puede convertirse en el correspondiente sulfóxido (I-P) o sulfona (I-Q) usando un agente oxidante como se ha descrito previamente.

Los ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-O), (I-P) y (I-Q) que pueden prepararse por los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema XIV incluyen: 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-4λ⁴-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-4λ⁴-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; y 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona.

Los compuestos de fórmula (I-R) donde A es carbono, B es nitrógeno y X es $C(R^{2b})(R^{2c})$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema XV.



Esquema XV

- 5 El intermedio de imidazolilo (11a) puede convertirse en el intermedio (15e) por métodos análogos a los descritos en el Esquema IV. El tratamiento de (15e) con una base fuerte (por ejemplo, hidruro sódico) en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF) puede proporcionar compuestos de fórmula (I-R).
- 10 Los ejemplos representativos de compuestos de Fórmula (I-R) que pueden prepararse por los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema XIV

incluyen: 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-5-(2,2-difluoropropil)-1,6,7,8-tetrahidro-5H-1,3,5-triaza-azulen-4-ona; 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,8-tetrahidro-5H-1,3,5-triaza-azulen-4-ona; y 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-8,8-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,8-tetrahidro-5H-1,3,5-triaza-azulen-4-ona.

5 Para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con los mismos, pueden usarse métodos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidos para los especialistas habituales en la técnica. Tales técnicas serán bien conocidas para un especialista habitual en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna usando adsorbentes
10 comunes tales como gel de sílice, y cromatografía de capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se* o en forma de su sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o hidrato. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención.
15 Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto o el pro-fármaco con un ácido o base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen las sales hidrobromuro, hidrocioruro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estas sales pueden incluir cationes basados en metales
20 alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina 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).

30 El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación puede realizarse por diversos mecanismos tales como por medio de hidrólisis en la sangre. En T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en

Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, se proporciona una discusión del uso de profármacos.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_6), alcaniloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcaniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcaniloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alciloxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alciloxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alciloxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alciloxycarbonil)aminometil que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alciloxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butilolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamilo-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamilo (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcaniloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcaniloxi) (C_1-C_6)etilo, 1-metil-1-(alcaniloxi (C_1-C_6))etilo, alciloxycarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alciloxycarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinilo, alcanilo (C_1-C_6), α -aminoalcanilo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O\text{-alquilo } (C_1-C_6))_2$ 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 de amina, un profármaco puede formarse reemplazando un átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR' -carbonilo donde cada uno de R y R' es, independientemente, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7) o bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacil natural- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY'$ donde Y' es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$ donde Y_0 es alquilo (C_1-C_4) e Y_1 es alquilo (C_1-C_6), carboxi-alquilo (C_1-C_6), amino-alquilo (C_1-C_4) o mono-N o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6), $-C(Y_2)Y_3$ donde Y_2 es H o metilo e Y_3 es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C_1-C_6), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención así como sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, dentro del alcance de la invención se incluyen tanto la forma *cis*- como la forma *trans*-, así como mezclas de las mismas.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas por métodos bien conocidos para los especialistas en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), 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 atropisómeros (por ejemplo, bialos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse por medio del uso de una columna de HPLC quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como formas no solvatadas.

También es posible que los intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos de la presente invención (incluyendo intermedios) que son idénticos a los mencionados en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los

5 ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los intermedios o compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente.

10 Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Son particularmente preferidos el tritio (es decir, ^3H) y el carbono-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H)

15 puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o la necesidad de dosis menores) y, por lo 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 de receptores por sustratos.

20 Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos del presente documento proporcionados más adelante, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

25 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y trastornos modulados por antagonistas del 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.

30 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos para los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y

similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y fines para los que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes generalmente se seleccionan basándose en disolventes reconocidos por personas especialistas en la técnica como disolventes seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles 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 también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, el fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. La velocidad de disolución de los compuestos poco solubles en agua puede aumentarse por medio del uso de una dispersión secada por pulverización, tal como las descritas por Takeuchi, H., et al. en "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987).

El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede envasarse de una diversidad de formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositada en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los

recipientes adecuados son bien conocidos para los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un montaje que no se puede abrir por la fuerza para impedir el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptores de cannabinoides en un animal, que incluye administrar a un animal en necesidad 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 método es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptores de cannabinoides (en particular, del receptor CB1).

Ciertas investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades, afecciones y/o trastornos se modulan por antagonistas de receptores de cannabinoides: trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno de comer en exceso, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo, reducción de la ingesta de calorías o de alimentos, y/o represión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones de comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con recompensas (por ejemplo, evitación de sitios condicionada, tal como la supresión de la preferencia de sitios condicionada inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo, abuso, adicción y/o dependencia del alcohol incluyendo el tratamiento de la abstinencia, reducción del ansia y prevención de recaídas de ingestión de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo, adicción al tabaco, abandono y/o dependencia del tabaco incluyendo el tratamiento para la reducción del ansia y la prevención de la recaída en el hábito de fumar), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, alteración cognitiva leve, reducción cognitiva relacionada con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual en el sexo masculino (por ejemplo, dificultad eréctil), trastornos de ataques, epilepsia, inflamación, trastor-

nos gastrointestinales (por ejemplo, disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención (ADD incluyendo el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)), enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II.

5 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención descritos en este documento son útiles para tratar enfermedades, afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas de receptores de cannabinoides. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos usados en la presente invención) pueden usarse en la fabricación de un medicamento
10 para las aplicaciones terapéuticas descritas en este documento.

 Otras enfermedades, afecciones y/o trastornos para los que pueden ser eficaces antagonistas de receptores de cannabinoides incluyen: síndrome premenstrual o síndrome de fase luteal tardía, migrañas, trastorno de pánico, ansiedad, síndrome post-traumático, fobia social, alteración cognitiva en individuos sin demencia, altera-
15 ción cognitiva leve no amnésica, reducción cognitiva post-operatoria, trastornos asociados con comportamientos impulsivos (tales como trastornos del comportamiento disruptivos) (por ejemplo, ansiedad/depresión, mejora de la función ejecutiva, trastornos de tic, trastorno de conducta y/o trastorno desafiante oposicional), trastor-
20 nos de personalidad en adultos (por ejemplo, trastorno de personalidad borderline y trastorno de personalidad antisocial), enfermedades asociadas con comportamientos impulsivos (por ejemplo, abuso de sustancias, parafilias y auto-mutilación), y trastor-
25 nos de control de impulsos (por ejemplo, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, ludopatía y tricotilomanía), trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual en el sexo masculino (por ejemplo, eyaculación precoz), disfunción sexual en el sexo femenino, trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño), autismo, mutismo, trastornos del movimiento neurodegenerativos, lesión de la médula espinal, lesión del sistema nervioso central (por ejemplo, trauma-
30 tismo), apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del SNC tóxicas o infecciosas (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 aproximada-
mente 7.000 mg al día. Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, típicamente es suficiente una dosificación en el intervalo

de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Sin embargo, puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y del peso del sujeto a tratar, de la vía de administración deseada, del compuesto particular a administrar y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para una paciente particular están bien dentro de la capacidad de un especialista habitual en la técnica que pueda aprovechar la presente descripción. También debe tenerse en cuenta que los compuestos de la presente invención pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retrasada, siendo dichas formas bien conocidas para una especialista habitual en la técnica.

Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en este documento. Por lo tanto, también se proporcionan métodos de tratamiento que incluyen la administración de compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse 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 la 11 β -hidrox esteroides deshidrogenasa-1 (11 β -HSD de tipo 1), péptido YY₃₋₃₆ o análogos del mismo, agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona de concentración de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorécticos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del Neuropeptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor del péptido 1 semejante a glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como AxokineTM disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con agouti humanas (AGRP), antagonistas del receptor de ghrelin, antagonistas o agonistas

inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U y similares. Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes preferidos indicados más adelante en este documento, son bien conocidos o serán fácilmente evidentes a la luz de la presente descripción, para una especialista habitual en la técnica.

5 Se prefieren especialmente agentes anti-obesidad seleccionados entre el grupo compuesto por orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina y péptido YY₃₋₃₆ o un análogo del mismo. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con el ejercicio y una dieta sensible.

10 Los agentes anti-obesidad representativos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y métodos de la invención pueden prepararse usando métodos conocidos para un especialista habitual en la técnica, por ejemplo, la sibutramina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629; la bromocriptina puede prepararse como se describe en las Patentes de
15 Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888; el orlistat puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874; y PYY₃₋₃₆ (incluyendo los análogos) puede prepararse como se describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2002/0141985 y en el documento WO 03/027637. Todas la referencias citadas anteriormente se incorporan en este docu-
20 mento como referencia.

 Otros agentes farmacéuticos adecuados que pueden administrarse en combi-
nación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes diseñados para
tratar el abuso del tabaco (por ejemplo, agonistas parciales de receptores de nicotina,
hipocloruro de bupropión (también conocido con el nombre comercial ZybanTM) y
25 terapias de reemplazo de nicotina), agentes para tratar la disfunción eréctil (por
ejemplo, agentes dopaminérgicos, tales como apomorfina), agentes ADD/ADHD (por
ejemplo, RitalinTM, StratteraTM, ConcertaTM y AdderallTM), y agentes para tratar el
alcoholismo, tales como antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naltrexona (también
conocida con el nombre comercial ReViaTM) y nalmefeno); disulfiram (también
30 conocido con el nombre comercial AntabuseTM), y acamprosato (también conocido con
el nombre comercial CampralTM). Además, también pueden coadministrarse agentes
para reducir el síndrome de abstinencia de alcohol, tales como benzodiazepinas, beta-
bloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (NeurontinTM). El
tratamiento del alcoholismo preferiblemente se administra en combinación con una

terapia de comportamiento que incluye componentes tales como una terapia de potenciación motivacional, terapia de comportamiento cognitivo y remisión a grupos de autoayuda, incluyendo alcohólicos anónimos (AA).

Otros agentes farmacéuticos que pueden ser útiles incluyen agentes antihiper-
5 tensivos; agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, inhibidores de COX-2); antidepresi-
vos (por ejemplo, hidrocloruro de fluoxetina (ProzacTM)); agentes de mejora cognitiva
(por ejemplo, hidrocloruro de donepezilo (AirceptTM) y otros inhibidores de acetilcoli-
nesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo, memantine); medicaciones
antipsicóticas (por ejemplo, ziprasidona (GeodonTM), risperidona (RisperdalTM) y
10 olanzapina (ZyprexaTM)); insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina LysPro);
GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonilureas y análogos de las
mismas: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida,
Glypizide[®], glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina,
buformina; antagonistas α_2 e imidazolinas: midagilzol, isagildol, deriglido, idazoxan,
15 efaroxan, fluparoxan; otros secretagogos de insulina: linoglitrida, A-4166; glitazonas:
ciglitazona, Actos[®] (pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia[®]
(BRL49653); inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir;
inhibidores de la α -glucosidasa: acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637,
camigliosa, MDL-73.945; agonistas β : BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI
20 D7114, CL 316.243; inhibidores de la fosfodiesterasa: L-386.398; agentes reductores
de lípidos: benfluorex: fenfluramina; complejos de vanadato y 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 (SymlinTM), AC 2993,
25 nateglinida, inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, zopolrestat), inhibidores
de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, inhibidores del
intercambiador de sodio-hidrógeno de tipo 1 (NHE-1) y/o inhibidores de la biosíntesis
de colesterol o inhibidores de la absorción de colesterol, especialmente un inhibidor de
la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina o la sal hemi-cálcica de la misma), o
30 un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, o un inhibidor de la expresión del gen de HMG-
CoA reductasa o sintasa, un inhibidor de CETP, un complejante de ácidos biliares, un
fibrato, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un antioxidante o
niacina. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en
combinación con un compuesto natural que actúe reduciendo los niveles de colesterol

en plasma. Tales compuestos naturales se denominan comúnmente natracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de plantas *Hoodia* y niacina.

La dosificación del agente farmacéutico adicional también dependerá generalmente de varios factores que incluyen la salud del sujeto a tratar, el grado de tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia conjunta, si hay alguna, 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, también puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y del peso del sujeto a tratar, de la vía de administración deseada, del agente anti-obesidad particular a administrar y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular también están dentro de la capacidad de un especialista habitual en la técnica que puede sacar provecho de la presente descripción.

De acuerdo con los métodos de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional se administra a un sujeto en necesidad de tratamiento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico pueden administrarse por separado o en una composición farmacéutica que comprenda los dos compuestos. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Sin embargo, si el sujeto a tratar no puede tragar, o la administración oral se ve impedida de otra manera o es indeseable, puede ser apropiada la administración parenteral o transdérmica.

De acuerdo con los métodos de la invención, cuando se administra una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico juntos, tal administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, siendo generalmente preferido el método simultáneo. Para la administración secuencial, un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional pueden administrarse en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Es especialmente preferido que tal administración sea oral y simultánea. Cuando un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional se adminis-

tran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser por el mismo método o por métodos diferentes.

De acuerdo con los métodos de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (denominado en este documento "combinación") preferiblemente se administra en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención o una combinación puede administrarse a un paciente por separado o juntamente en cualquier forma de dosificación convencional oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvo, pomada o gota), bucal o nasal.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral generalmente incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles y farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos o 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 partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la contaminación de las composiciones por microorganismos puede realizarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede conseguirse por medio del uso de agentes capaces de retrasar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, un compuesto de la presente invención o una combinación se mezcla con al menos un excipiente

(o vehículo) inerte farmacéutico habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes (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 cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato sódico 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 cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

También pueden usarse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura o blanda rellenas usando 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. También pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de tal composición que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de una manera retardada. Son ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse sustancias poliméricas y ceras. El fármaco también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

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 usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales 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 tetrahidrofurfurlico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, también pueden comprender agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno-ésteres de sorbitol y de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente comprenden 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 son sólidos a la temperatura ambiente habitual pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal liberando de esta manera el componente o componentes activos.

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos de la presente invención y de combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad pueden comprender pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalantes. Los fármacos se mezclan en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser necesario. También pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones.

Los siguientes párrafos describen formulaciones ilustrativas, dosificaciones, etc. útiles para animales no humanos. La administración de los compuestos de la presente invención y de combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes antiobesidad puede realizarse por vía oral o por vía no oral (por ejemplo, por inyección).

Una cantidad de un compuesto de la presente invención o de una combinación de un compuesto de la presente invención con un agente anti-obesidad se administra de tal forma que se reciba una dosis eficaz. Generalmente, una dosis diaria que se administra por vía oral a un animal está comprendida entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximada-

mente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) puede ponerse en el agua para beber de forma que se ingiera una dosificación terapéutica del compuesto con el suministro de agua diario. El compuesto puede
5 introducirse directamente en el agua para beber, preferiblemente en forma de un concentrado soluble en agua, líquido (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua).

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) también puede añadirse directamente a los alimentos, como tal, o en forma de un
10 suplemento para el pienso de un animal, también denominado en este documento premezcla o concentrado. Más comúnmente, se emplea una premezcla o concentrado del compuesto en un vehículo para incluir el agente en el pienso. Los vehículos adecuados son sólidos o líquidos, según se desee, tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón,
15 harina de aceite de linaza, harina de mazorcas de maíz y harina de maíz, melaza, urea, harina de huesos, y mezclas minerales tales como las que se emplean comúnmente en piensos para aves de corral. Un vehículo particularmente eficaz es el propio pienso del animal respectivo; es decir, una pequeña porción de tal pienso. El vehículo facilita la distribución uniforme del compuesto en el pienso terminado con el que se
20 mezcla la premezcla. Preferiblemente, el compuesto se mezcla minuciosamente en la premezcla y, posteriormente, con 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 de
25 compuesto en el concentrado pueden variar ampliamente, ya que la cantidad del compuesto en el pienso terminado puede ajustarse mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso para obtener un nivel deseado de compuesto.

El fabricante del pienso puede mezclar concentrados de alta potencia con vehículos proteicos tales como harina de aceite de soja y otras harinas, como se ha
30 descrito anteriormente, para producir suplementos concentrados, que son adecuados para el suministro directo a los animales. En tales casos, se deja que los animales consuman la dieta habitual. Como alternativa, tales suplementos concentrados pueden añadirse directamente al pienso para producir un pienso terminado nutricionalmente equilibrado que contenga un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

presente invención. Las mezclas se combinan minuciosamente por procedimientos convencionales, tal como en un mezclador de doble cubierta, para asegurar la homogeneidad.

5 Si el suplemento se usa como un aderezo de recubrimiento para el pienso, de forma similar ayuda a asegurar la uniformidad de distribución del compuesto en la parte superior del pienso aderezado.

El agua para beber y el pienso eficaz para aumentar la deposición de carne magra y para mejorar la relación entre carne magra y grasa generalmente se preparan mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de
10 pienso para animales para proporcionar de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el pienso o en el agua.

El pienso para cerdos, vacas, ovejas y cabras medicado preferido generalmente contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso, siendo habitualmen-
15 te la cantidad óptima para estos animales de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por tonelada de pienso.

Los piensos para aves de corral y para mascotas domésticas preferidos normalmente contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 gramos de un
20 compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso.

Para la administración parenteral en animales, los compuestos de la presente invención (o combinación) pueden prepararse en forma de una pasta o un granulado y administrarse como un implante, normalmente debajo de la piel de la cabeza o la oreja del animal en el que se pretende aumentar la deposición de carne magra y mejorar la
25 relación entre carne magra y 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,
30 ovejas, cabras y mascotas domésticas 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.

Pueden prepararse gránulos que contengan una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica o combinación mezclando un compuesto de la presente invención o combinándolo con un diluyente tal como carbowax, cera de carnauba y similares, y puede añadirse un lubricante, tal como estearato de magnesio o calcio, para mejorar el proceso de granulación.

Por supuesto, se reconoce que puede administrarse más de un gránulo a un animal para conseguir el nivel de dosificación deseado que proporcione el aumento en la deposición de carne magra y mejore la relación entre carne magra y grasa deseada. Además, también pueden realizarse implantes periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal para mantener el nivel apropiado del fármaco en el cuerpo del animal.

La presente invención tiene varias características veterinarias ventajosas. Para el propietario de la mascota o el veterinario que desea aumentar la delgadez y/o reducir la grasa indeseada de las mascotas, la presente invención proporciona el medio por medio del cual puede conseguirse esto. En el caso de los criadores de aves de corral, vacas y cerdos, la utilización del método de la presente invención produce animales más magros que tienen mayores precios de venta en la industria de la carne.

Los siguientes Ejemplos ilustran realizaciones de la presente invención. Sin embargo, se entenderá que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que se conocerán otras variaciones de la misma, o serán evidentes a la luz de la presente descripción, para un especialista habitual en la técnica.

EJEMPLOS

A menos que se indique específicamente otra cosa, los materiales de partida están disponibles en general en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), y AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian Unity™ 400 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz en el caso de la RMN de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) con respecto al disolvente residual como referencia interna. Las formas de los picos se denominan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t,

triplete; c, cuádruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho; 2 s, dos singletes. Los espectros de masas de ionización química a presión atmosférica (APCI) se obtuvieron en un Espectrómetro Fisons™ Platform II (gas portador: acetonitrilo; disponible en Micromass Ltd, Manchester, UK). Los espectros de masas de ionización química (CI) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard™ 5989 (ionización de amonio, PBMS; disponible en Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Los espectros de masas de ionización de electronebulización (ES) se obtuvieron en un instrumento Waters™ ZMD (gas portador: acetonitrilo; disponible en Waters Corp., Milford, MA). 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 contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y sólo se proporciona la intensidad del ion de masa inferior. En algunos casos sólo se proporcionan picos de ^1H RMN representativos. Se presentan los picos de MS para todos los ejemplos. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea D de sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se presentan como se indica a continuación $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$) 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 Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) con una baja presión de nitrógeno.

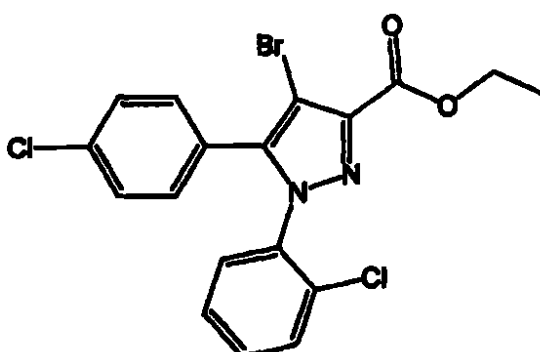
Los materiales de partida del éster del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico 1,5-disustituido se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 5.624.941 (Ejemplo Nº 1) para la preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

La siguiente sección proporciona ejemplos representativos de intermedios útiles que pueden usarse en la síntesis de compuestos de la presente invención.

Intermedios

Preparación del Intermedio Éster Etilico del Ácido 4-Bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-1a):

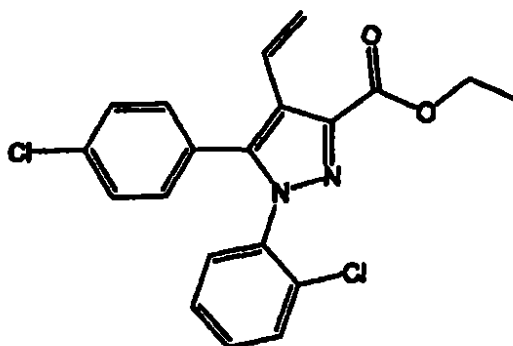
-60-



(I-1a)

Se añadió en una porción bromo (15 ml, 294 mmol) a una solución agitada y enfriada (baño de agua/hielo) de éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (26,6 g, 73,6 mmol) en ácido acético (300 ml). Después de 45 minutos, la reacción se concentró al vacío y los sólidos se suspendieron en éter dietílico (100 ml), se filtraron y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (I-1a) en forma de un sólido de color amarillo claro, 29,6 g.

Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-vinil-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-1b):



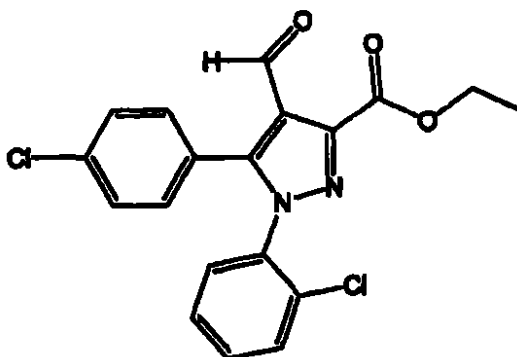
(I-1b)

10

Una solución de éster etílico del ácido 4-bromo-5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico I-1a (5,2 g, 11,9 mmol), tributivinilestano (7,0 ml, 23,8 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0,7 g, 0,6 mmol) en DMF (12 ml) se calentó a 110°C durante 18 horas. La solución oscura se enfrió, se repartió entre éter etílico/agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir un semi-sólido. Este semi-sólido se agitó con ciclohexanos (35 ml) y se filtró para producir el compuesto del título (I-1b) en forma de un sólido blanco, 3,0 g.

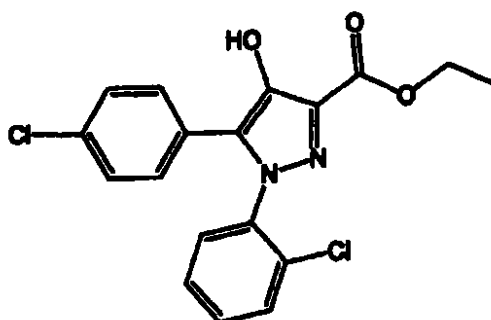
15

Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-formil-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-1c):



Una solución de éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-vinil-1H-pirazolo-3-carboxílico **1-1b** (2,9 g, 7,5 mmol), tetróxido de osmio (8 mg, 0,08 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,1 g, 8,2 mmol) en dioxano (24 ml)/agua (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se añadió peryodato sódico (16 g, 75 mmol) y la agitación se continuó durante 3,5 horas. La suspensión espesa se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró y los sólidos se lavaron 2 veces con acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para producir una masa sólida. Los sólidos se suspendieron en hexanos calientes (30 ml), se enfriaron, se filtraron y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (**1-1c**) en forma de un sólido castaño, 2,2 g.

Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico (**1-1d**):



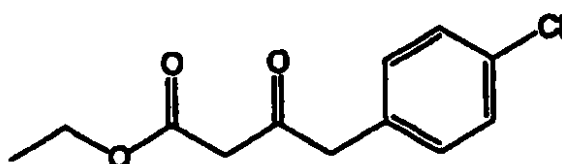
(**1-1d**)

A una solución agitada de éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-formil-1H-pirazolo-3-carboxílico **1-1c** (2,2 g, 5,6 mmol) en diclorometano (22 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (2,9 g (pureza de 50%), 8,4 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla se diluyó en éter etílico, se lavó con bicarbonato sódico acuoso semi-saturado, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir un sólido amarillo, 3,5 g. A una suspensión de este material en metanol (20 ml) se le añadió trietilamina (1 ml) para producir una solución.

Después de 45 minutos, la reacción se concentró al vacío para producir un sólido amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (instrumento Combiflash, columna de gel de sílice de 120 g, gradiente de 5-25% de acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título (I-1d) en forma de un sólido amarillo, 1,5 g.

A continuación se describe un procedimiento alternativo para la preparación del Intermedio Éster Etilico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-1d).

Preparación del Intermedio Éster Etilico del Ácido 4-(4-Clorofenil)-3-oxo-butírico (I-2a):

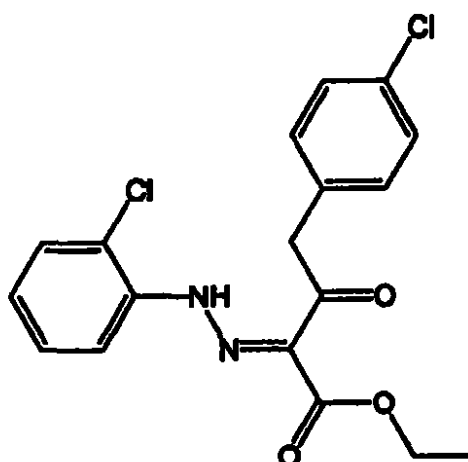


(I-2a)

A una solución agitada y enfriada (0°C) de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (78,5 g, 0,54 mol) en diclorometano (200 ml) se le añadió gota a gota piridina (105 mg) durante un periodo de 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-clorofenilacetilo (100 g, 0,53 mol) en diclorometano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, después se retiró el baño de refrigeración y la agitación se continuó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N (ac.)/hielo, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 2 N (ac.) (2 x 150 ml) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para producir un sólido.

El material obtenido anteriormente se suspendió en etanol (1 litro), se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo oleoso se sometió a destilación fraccionada al vacío para producir el compuesto del título (I-1a) en forma de un aceite transparente, 108 g.

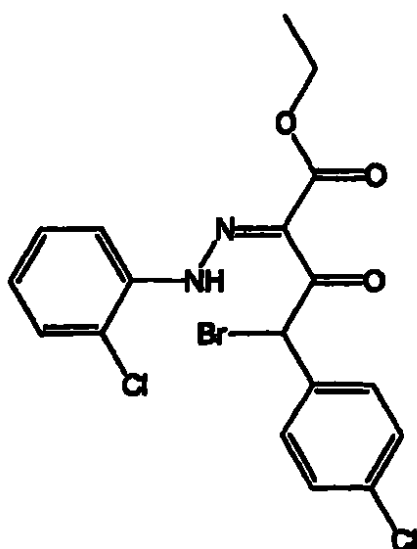
Preparación del Intermedio Éster Etilico del Ácido 4-(4-Clorofenil)-2-[(2-clorofenil)-hidrazono]-3-oxobutírico (I-2b):



(I-2b)

Una solución de nitrito sódico (3,4 g, 50,4 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de una hora a una solución agitada y enfriada (0°C) de 2-cloroanilina (6,4 g, 50,4 mmol) en ácido acético (50 ml)/agua (7 ml). Después, se
5 añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-3-oxo-butírico (10 g, 42 mmol) en ácido acético (30 ml) durante un periodo de 30 minutos para producir una suspensión naranja (20 ml de agua añadidos para ayudar a la agitación). Después de una hora más, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua y se secaron al aire. Los sólidos se suspendieron en etanol (75 ml) durante 30
10 minutos, se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (I-2b) en forma de un sólido naranja, 11,0 g.

Preparación de Éster Etilico del Ácido 4-Bromo-4-(4-clorofenil)-2-[(2-clorofenil)-hidrazono]-3-oxobutírico (I-2c):



(I-2c)

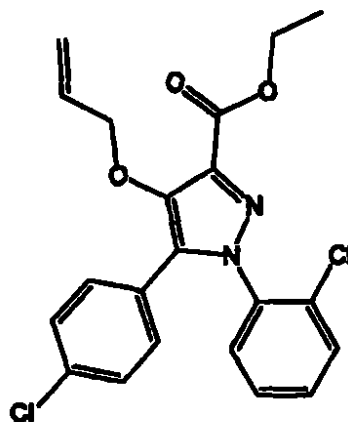
Una suspensión agitada de éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-[(2-clorofenil)-hidrazono]-3-oxobutírico **I-2b** (10,0 g, 26 mmol) y bromuro de cobre (II) (13,4 g, 59,8 mmol) en acetato de etilo (100 ml)/cloroformo (100 ml) se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de tierras de diatomeas lavando con cloroformo. El filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (**I-2c**) en forma de un aceite rojo, 12,1 g.

Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico (**I-1d**):

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-bromo-4-(4-cloro-fenil)-2-[(2-cloro-fenil)-hidrazono]-3-oxo-butílico (12,1 g, 26 mmol) y acetato sódico (10,8 g, 130 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir un sólido. Una suspensión de este material en ciclohexano se calentó a reflujo y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró para producir el compuesto del título (**I-1d**) en forma de un sólido amarillo (**I-1d**), 6,5 g.

Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 4-Alilo-5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**I-1e**):

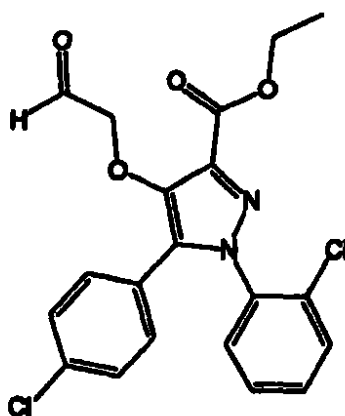
-65-



(I-1e)

A una suspensión de hidruro sódico (39 mg, al 60% en aceite) en DMSO (2,4 ml) se le añadió éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico **I-1d** (300 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadió bromuro de alilo (0,1 ml, 1,2 mmol) y la agitación se continuó durante 4,5 horas. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (**I-1e**) en forma de un aceite naranja, 340 mg. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-(2-oxoetoxi)-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-1f):

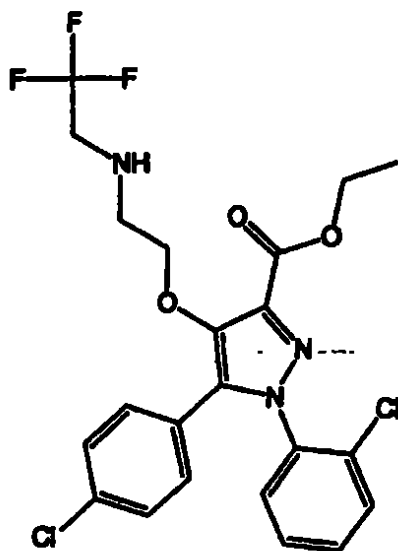


(I-1f)

Una solución agitada de éster etílico del ácido 4-aliloxi-5-(4-clorofenil)-1-2-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico **I-1e** (337 mg, 0,8 mmol), tetróxido de osmio (53 microlitros de una solución 0,15 M en agua) y N-óxido de N-metilmorfolina (120 mg, 0,9 mmol) en dioxano (2,4 ml)/agua (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se le añadió peryodato sódico (1,7 g, 8,1 mmol) y la agitación se

continuó durante 3,5 horas. La suspensión espesa se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró y los sólidos se lavaron 2 veces con acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para producir un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexanos) produjo el compuesto del título (I-1f) en forma de una espuma incolora, 130 mg.

Preparación del Intermedio Éster Etilico del Ácido 5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etoxi]-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-1g):

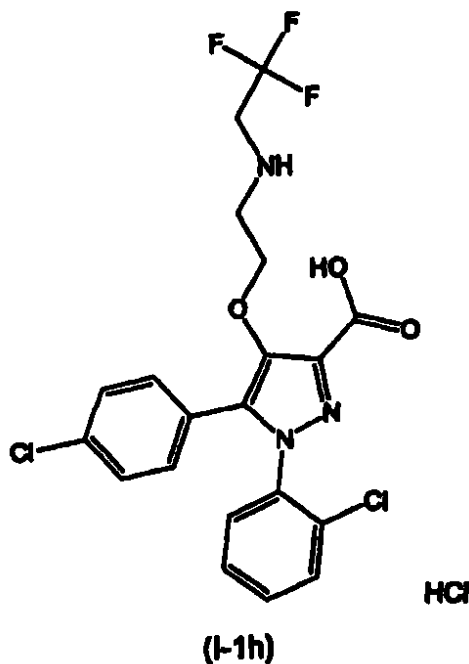


(I-1g)

Una solución de éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-(2-oxoetoxi)-1H-pirazolo-3-carboxílico I-1f (40 mg, 0,1 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (14 mg, 0,14 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol) y ácido acético (6 microlitos, 0,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml) se agitó durante 18 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo/bicarbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (I-1g). Este aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

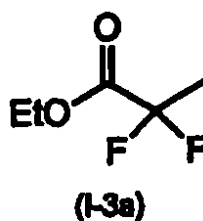
Preparación del Intermedio Ácido (5-(4-Clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etoxi]-1H-pirazolo-3-carboxílico, Hidrocloruro (I-1h):

-67-



Una solución de éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etoxi]-1H-pirazolo-3-carboxílico **I-1g** (48 mg, 0,1 mmol) y KOH acuoso 6 N (0,1 ml) en etanol (1 ml) se calentó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se concentró al vacío hasta un sólido. Estos sólidos se suspendieron con etanol, se filtraron y la masa restante se lavó con porciones adicionales (2 x) de etanol. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (I-1h) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

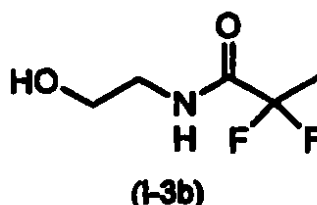
10 Preparación del Intermedio Éster etílico del ácido 2,2,2-difluoro-propiónico (I-3a):



Se añadió gota a gota trifluoruro de (dietilamino)azufre (125 mg, 780 mmol) a piruvato de etilo enfriado (0°C) y agitado (71 ml, 650 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó mediante vertido lento sobre una mezcla de hielo/agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El aceite resultante se sometió a destilación fraccionada a presión ambiental (110-115°C) para producir el compuesto del título (I-3a) en forma de un aceite incoloro, 55,6 g.

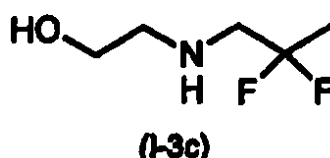
Preparación del Intermedio 2,2-Difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (I-3b):

-68-



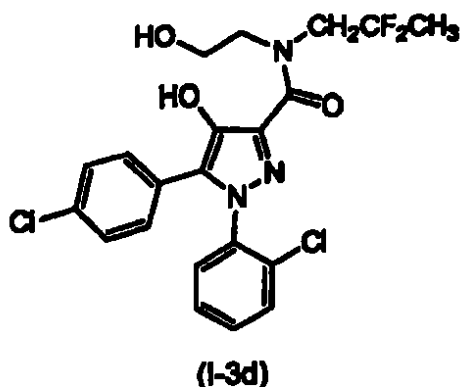
Se añadió gota a gota éster etílico del ácido 2,2-difluoro-propiónico L-3a (10,1 g, 70 mmol) a etanolamina enfriada (0°C) y agitada (4,4 ml, 70 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La concentración de la mezcla de reacción al vacío produjo el compuesto del título (I-3b) en forma de un sólido, 11,2 g.

Preparación del Intermedio 2-(2,2-Difluoro-propilamino)-etanol (I-3c):



A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (5,5 g, 146 mmol) en éter dietílico (85 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2,2-difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (11,2 g, 73 mmol) en éter dietílico (55 ml) a una velocidad tal como para mantener un reflujo suave. Después de 1,5 horas más, la reacción se interrumpió con sulfato sódico decahidrato, se diluyó con acetato de etilo y se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla se filtró con la ayuda de tierras de diatomeas, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a destilación fraccionada (11 torr, recogiendo las fracciones destilando a 75-88°C) para producir el compuesto del título (I-3c) en forma de un aceite incoloro, 4,5 g.

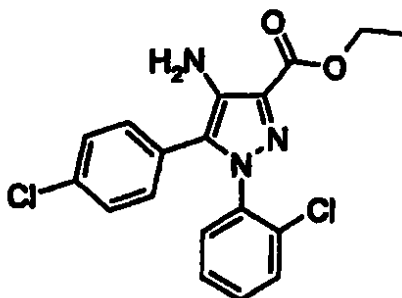
Preparación del Intermedio (2,2-Difluoro-propil)-(2-hidroxi-etil)-amida del Ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-3d):



Una mezcla agitada de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-

4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico **1-3c** (15 g, 40 mmol) y 2-(2,2-difluoro-propilamino)-etanol (16,5 g, 120 mmol) se calentó a 125°C durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con HCl ac. 1 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo del 20% al 40%/hexanos) para producir el compuesto del título (**1-3d**) en forma de un aceite, 10 g.

Preparación del Intermedio Éster Etilico del Ácido 4-Amino-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**1-4a**):



(**1-4a**)

A una solución de LiN(TMS)₂ (1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmol) en 400 ml de éter dietílico a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota 1-(4-clorofenil)etanona (14,3 ml, 110 mmol) en 80 ml de éter mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 minutos. Se añadió en una porción éster dietílico del ácido oxálico (14,3 ml, 105 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El precipitado blanco pálido que se formó se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío para dar la sal litio del éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoico (24,0 g, 92%).

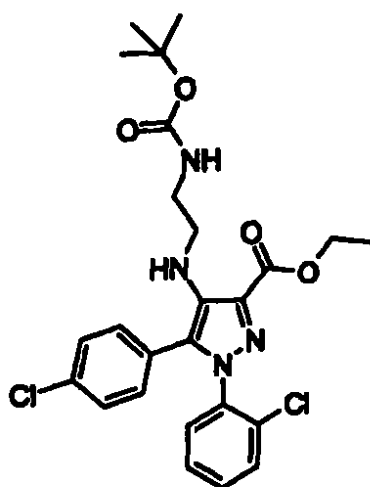
Una porción del producto de la etapa anterior (10 g, 38,37 mmol) se disolvió en 400 ml de ácido acético. Después de que la solución se enfriara a 10°C con un baño de agua enfriada con hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa concentrada de nitrito sódico (2,86 g, 40,29 mmol), manteniendo la temperatura entre 10°C y 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos más y se añadió en porciones la sal HCl de 2-clorofenilhidrazina (8,5 g, 46,04 mmol). La agitación se continuó durante 3 horas. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 600 ml de agua enfriada con hielo. Precipitó un sólido amarillo que se recogió después de 2 horas, se lavó con agua y se secó para dar el éster etílico del ácido 4-(4-

clorofenil)-2-[(2-clorofenil)hidrazono]-3-nitroso-4-oxobutírico bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El sólido amarillo obtenido de la última etapa se disolvió de nuevo en *i*-PrOH y se le añadió 1 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo-NaHCO₃ (acuoso saturado). El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el éster etílico del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-nitroso-1H-pirazolo-3-carboxílico. Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto obtenido de la última etapa se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y en 200 ml de agua. Se añadió ditionito sódico hasta que se confirmó la desaparición del éster etílico del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-nitroso-1H-pirazolo-3-carboxílico por TLC (acetato de etilo/hexano, 50/50). Después, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El sólido rojo obtenido se purificó de nuevo por filtración de lecho corto (sílice, acetato de etilo/hexano, 50/50) para dar el éster etílico del ácido 4-amino-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico **1-4a** (21,86 g, 76%). EM: 376,1 (M+1)⁺.

Preparación del Intermedio Éster Etílico del Ácido 4-(2-terc-Butoxicarbonilaminoetilamino)-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (1-4b):

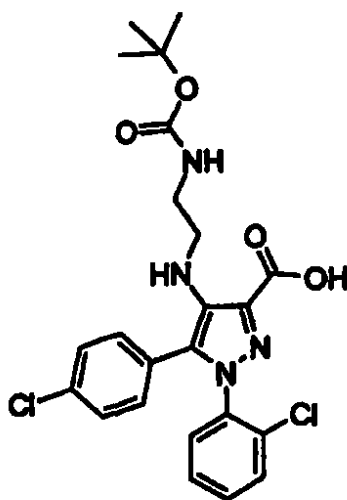


(1-4b)

A una solución de éster etílico del ácido 4-amino-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**1-4a**, 1,88 g, 5 mmol) y éster terc-butilico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (1590 mg, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) a

temperatura ambiente se le añadieron ácido acético glacial (858 microlitros, 15 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2540 mg, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 23 horas y después se le añadieron más éster *terc*-butilico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (500 mg, 3,14 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1000 mg, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas más, se inactivó con NaOH 1 N y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso 0,5 M, NaOH 1 N y NaCl acuoso saturado, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó sobre una columna Biotage 40+M usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1) para dar el producto deseado **1-4b** (900 mg): +ES MS (M+1) 519,5.

Preparación del Intermedio Ácido 4-(2-*terc*-Butoxicarbonilaminoetilamino)-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (1-4c):

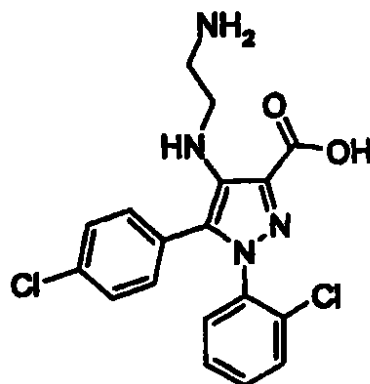


(1-4c)

A una solución de éster etílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonilminoetilamino)-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**1-4b**, 900 mg) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió KOH 1 N (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaCl acuoso saturado y se acidificó a pH 3 con HCl 3 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el producto **1-4c** en forma de un vidrio amorfo (879 mg): +ES MS (M+1) 491,5.

Preparación del Intermedio Ácido 4-(2-Aminoetilamino)-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (1-4d):

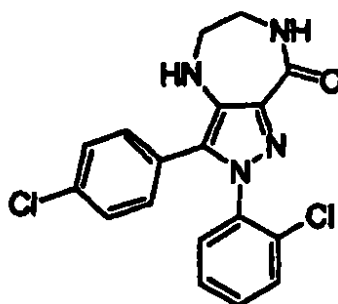
-72-



(I-4d)

Una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilamino)-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**I-4c**, 879 mg) en 2:1 de HCl conc./EtOH (12 ml) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado **I-4d**: +ES MS (M+1) 391,4.

Preparación del Intermedio 3-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona (I-4e):

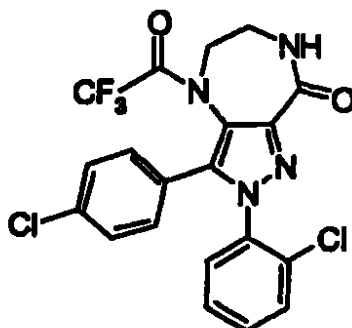


(I-4e)

Se añadió lentamente diisopropiletilamina (290 microlitros, 1,2 mmol) mediante una jeringa a una solución de ácido 4-(2-aminoetilamino)-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**I-4d**, 228 mg, 0,53 mmol) y HATU (456 mg, 1,2 mmol) en DMF anhidro (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas, se diluyó con NaCl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con ácido cítrico 0,5 M, K₂CO₃ 1 M y NaCl saturado, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió con CH₂Cl₂ y el disolvente orgánico se decantó, un proceso que se repitió dos veces. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó sobre un cromatotrón usando placas de 4 mm y un gradiente de disolventes de EtOAc

al 100% a 10:1 de EtOAc/MeOH para dar **L4e** en forma de un sólido incoloro (82 mg):
+ES MS (M+1) 373,4.

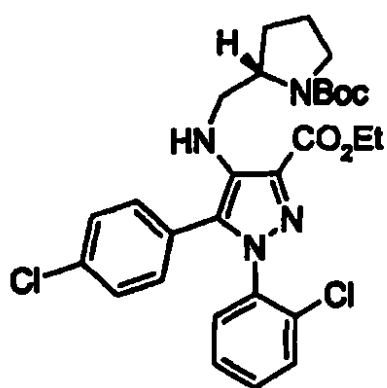
Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-trifluoracetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona (L4f):



(L4f)

5 A una solución de 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona (**L4e**, 49 mg, 0,13 mmol) y NEt₃ (21 microlitros, 0,15 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) a 0°C se le añadió lentamente anhídrido trifílico (20 microlitros, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La retirada de una alícuota para el análisis por espectrometría de masas por APCI reveló que sólo había material de partida. Se añadieron más NEt₃ (31 mg) y ácido trifílico (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico 0,5 M, K₂CO₃ 1 M y NaCl acuoso saturado, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante un cromatotrón usando placas de 1 mm y EtOAc al 100% como disolvente para dar **L4f** (45 mg): +ES MS (M+1) 469,2.

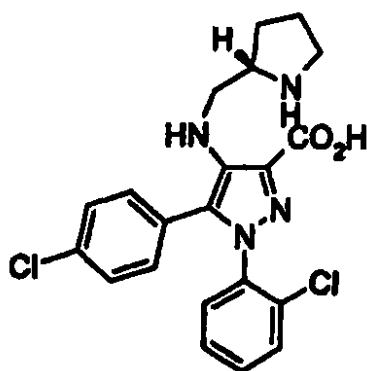
20 Preparación de Éster Etilico del Ácido (L)-4-[(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (L-5a):



(I-5a)

Se añadieron ácido acético glacial (57 microlitros, 1 mmol) y NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,5 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-amino-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (376 mg, 1 mmol) y éster terc-butílico del ácido (L)-2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (N-Boc-L-prolinal, 239 mg, 1,2 mmol) a temperatura ambiente en 1,2-dicloroetano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas y se inactivó con NaOH 1 M (0,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con CH₂Cl₂. La solución orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre un cromatotrón usando placas de 4 mm y un gradiente de disolventes de CH₂Cl₂ al 100% a 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH para dar el producto deseado **I-5a** en forma de un aceite amarillo incoloro (207 mg): +ES MS (M+1) 559,5.

Preparación de Ácido 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-5b):

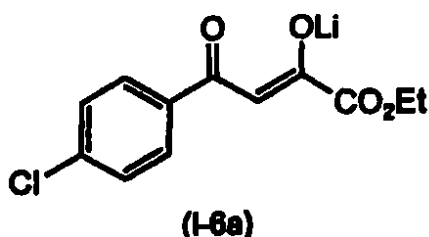


(I-5b)

Una solución de éster etílico del ácido (L)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (**I-5a**, 207 mg, 0,37 mmol) en 2:1 de EtOH/KOH 1 N (6 ml) se agitó a 50°C durante 2 horas. Después

de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. (~2 ml), se agitó durante 4 horas y se concentró al vacío para dar **L-5b** en forma de un sólido blanco: +ES MS (M+1) 431,4.

Preparación de la sal litio del éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (L-6a):

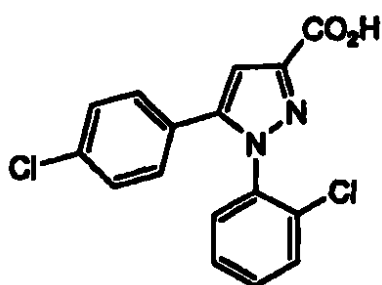


A *tert*-butil metil éter (350 ml) se le añadieron 149 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 149 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a -75°C. Se añadió 1-(4-clorofenil)etanona (23,28 g, 150,6 mmol) como una solución en 23 ml de *tert*-butil metil éter durante 3 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La solución de reacción se mantuvo durante 1 hora a -75°C y después se le añadió oxalato de dietilo (22,0 g, 150 mmol) neto durante 5 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La solución de reacción naranja oscura transparente se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. Nota: El producto comenzó a precipitar a -3°C. La reacción se dejó en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente, seguido de aislamiento del producto precipitado por filtración. La torta de filtro se lavó con 100 ml de *tert*-butil metil éter a temperatura ambiente, después se secó a 60°C y 10 mm durante 1 hora para dar la sal litio del éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico **L-6a** (36,72 g, 94%) en forma de un sólido amarillo pulverulento.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,80 (d, 1,94H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 0,06H, J = 8,7 Hz), 7,43 (d, 1,94H, J = 8,7 Hz), 7,31 (d, 0,06H, J = 8,3 Hz), 6,37 (s, 0,97H), 5,22 (s, 0,03H), 4,10 (c, 1,94H, J = 7,05 Hz), 4,00 (c, 0,06H, J = 7,05 Hz), 1,20 (t, 2,91H, J = 7,05 Hz), 1,15 (t, 0,09H, J = 7,05 Hz). Se muestra una mezcla 97:3 de isómeros geométricos.

Espectro de masas (ESI): M+1 = 255,2 (masa del compuesto neutro)

Preparación de ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico (L-6b):



(I-6b)

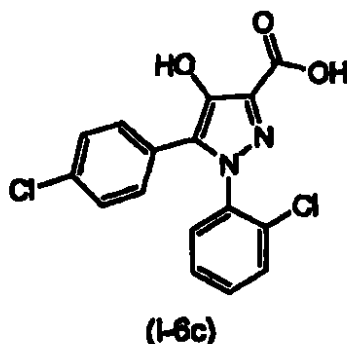
Se suspendió la sal litio del éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico I-6a (30,26 g, 116 mmol) en 242 ml de etanol. Se añadió en porciones hidrocloreuro de 2-clorofenilhidrazina (20,88 g, 116 mmol) en forma de un sólido durante 45 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 30-40°C. Nota: La mezcla de reacción pasó de una suspensión amarilla a una suspensión naranja oscura. La reacción se agitó durante 3 horas mientras se mantenía la temperatura interna entre 25-35°C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (148 ml de una solución 1,8 M, 266 mmol) durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 20-30°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2,5 horas. Nota: Dentro de los 30 minutos de la adición de la solución de hidróxido potásico, la reacción se volvió casi transparente y de color naranja oxidado muy oscuro. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (85 ml de una solución 3,9 M, 331 mmol) durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 20-30°C. Nota: El producto precipitó durante la adición del ácido clorhídrico. El producto precipitado se granuló durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se aísó por filtración y la torta de filtro se lavó con 150 ml de agua. Nota: La torta de filtro fue un sólido naranja amarillento. Después de secar al aire durante 30 minutos, la torta de filtro se suspendió en 480 ml de metanol. Esta suspensión se calentó a reflujo para dar una solución naranja oscura transparente (todos los sólidos en solución dentro de 1 hora desde el inicio del reflujo) que se mantuvo a temperatura de reflujo durante 8 horas. La solución se enfrió durante 4 horas a temperatura ambiente, tiempo durante el cual el producto había precipitado de la solución.

La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 horas, seguido de refrigeración a 0°C y agitación durante 1,5 horas. La recolección del precipitado por filtración, lavando la torta de filtro resultante con 150 ml de metanol enfriado con hielo, y el secado a 60°C y 1 mm durante 3 horas produjo el ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico I-6b (29,28 g, 76%) n forma de un

sólido blanquecino.

^1H RMN (CD_3CN): δ 7,58-7,45 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,10 (s, 1H). Espectro de masas (ESI): $M+1 = 333,2$.

Preparación de 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico (I-6c):

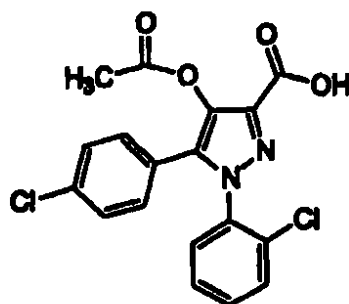


Se disolvió el ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico I-6b (628,1 g, 1,88 mol) en tetrahidrofurano (11 litros) para dar una solución naranja clara transparente. Esta solución se enfrió a -78°C seguido de la adición de hexilitio (solución 2,0 M en hexanos, 2,07 litros, 4,14 mol) durante un periodo de 2 horas mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -70°C . Nota: Durante la adición del primer equivalente de hexilitio, la solución de reacción permaneció naranja transparente, y después, durante la adición del segundo equivalente de hexilitio, la solución de reacción se volvió parda y después verde muy oscura. La mezcla de reacción se mantuvo durante 20 minutos a -74°C y después se calentó a 50°C durante 30 minutos y se mantuvo durante 1 hora a esta temperatura. La reacción se enfrió de nuevo a menos de -70°C , seguido de la adición de trimetilborato puro (238 g, 2,01 mmol) durante 3 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de -68°C . Después, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. Nota: La reacción permaneció verde muy oscura hasta que alcanzó la temperatura ambiente, momento en el que se volvió naranja oscura transparente. A la solución de reacción bruta se le añadió hidróxido sódico acuoso (750 ml de 3,0 M, 2,25 mol) durante 5 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de 10 - 15°C . Después, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso concentrado (253 g, al 30% en peso, 2,01 mmol) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 10 - 20°C . La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. Se añadió agua (3 litros) seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado (545 ml, 12,1 M, 6,59 mol) durante 15 minutos mientras se

mantenía una temperatura de 20-30°C. Nota: El pH de la solución de reacción bruta es de ~2,5. La capa de tetrahidrofurano y la capa acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con 4 litros de *terc*-butil metil éter. Las capas de tetrahidrofurano y *terc*-butil metil éter se combinaron, se lavaron con 4 litros de salmuera y se secaron sobre 2,5 kg de Na₂SO₄. La solución bruta se concentró al vacío hasta un aceite naranja denso que contenía algunos sólidos finos. Después, el aceite naranja bruto se añadió a 5 litros de metanol, provocando que cristalizara un precipitado amarillo brillante de la solución. El producto precipitado se granuló durante 20 horas a temperatura ambiente seguido de refrigeración a 0°C y agitación durante 1 hora. El producto bruto se aisló por filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 1 litro de metanol enfriado con hielo. La torta de filtro se secó al aire durante 18 horas. Este producto bruto (390 g) se suspendió en 2,1 litros de 2-propanol seguido de calentamiento a reflujo para dar una solución amarilla/naranja transparente. La solución se mantuvo a reflujo durante 1 hora, después se enfrió durante un periodo de 5 horas a 3°C y se agitó durante 1 hora. El producto recristalizado se aisló por filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 900 ml de 2-propanol enfriado con hielo, seguido de secado al aire durante 18 horas. El producto se secó al horno durante 18 horas a 60°C y 10 mm para producir el ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1*H*-pirazolo-3-carboxílico **L-6c** (282,9 g, 43%) en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (CD₃CN): δ 7,55-7,44 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,7 Hz). Espectro de masas (ESI): M+1 = 349,2

Preparación de Ácido 4-acetoxi-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo-3-carboxílico (L-6d):



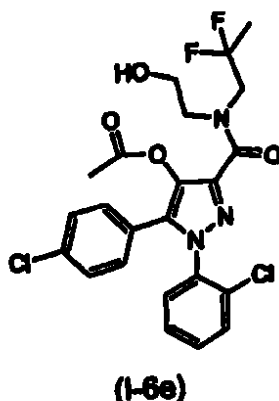
(L-6d)

Se combinó el ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1*H*-pirazolo-3-carboxílico **L-6c** (572,0 g, 1,64 mol) con 8 litros de cloruro de metileno para dar una suspensión blanquecina. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (427,9 g, 3,29 mol) durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 20-25°C. Esto dio

como resultado una solución amarilla transparente. Se añadió anhídrido acético (334,5 g, 3,24 mol) durante 5 minutos manteniendo la temperatura entre 20-25°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción bruta se lavó dos veces con porciones de 4 litros de ácido cítrico 0,5 M y una vez con 4 litros de salmuera. La solución bruta se concentró al vacío hasta un volumen total de 1 litro. Después, esta suspensión lechosa se añadió a 4 litros de hexanos, provocando que el producto deseado precipitara instantáneamente. Los sólidos se granularon durante 30 minutos y después se recogieron por filtración. La torta de filtro se aclaró con 3 litros de hexano y después se secó al aire durante 16 horas. Después, el producto aislado se secó de nuevo a 60°C y 8 mm durante 2 horas. Se aisló el ácido 4-acetoxi-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico **L6d** (601,6 g, 94%) en forma de un sólido blanquecino pulverulento.

¹H RMN (CD₂Cl₂): δ 7,50 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,28 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 2,26 (s, 3H). Espectro de Masas (ESI): M+1 = 391,2

Preparación de 1-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(2,2-difluoro-propil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoyl]-1H-pirazol-4-il éster del Ácido acético (L-6e):



Se disolvió el ácido 4-acetoxi-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico **L6d** (581,0 g, 1,48 mol) en 10 litros de cloruro de metileno para dar una solución amarilla pálida ligeramente opaca. La solución se filtró a través de Celite® para dar una solución de color verde transparente. Se añadió en una porción 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (296,8 g, 1,64 mol) en forma de un sólido a temperatura ambiente para dar una suspensión opaca (la adición es ligeramente endotérmica). Se añadió 4-metilmorfolina (182,9 g, 1,80 mol) durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 18-22°C (la reacción volvió a ser de color amarillo). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se le añadió 2-(2,2-difluoropropilamino)-etanol (228,3 g, 1,64 mol) neto durante 10 minutos mientras

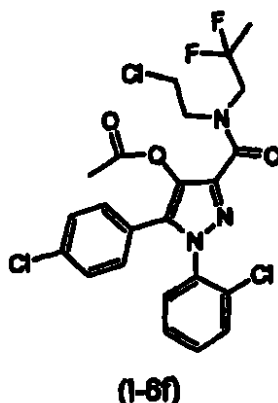
se mantenía la temperatura entre 20-25°C. La reacción se agitó durante 15 horas y después se lavó dos veces con porciones de 6 litros de ácido cítrico al 10% y una vez con 5 litros de salmuera. La solución del producto bruto se concentró al vacío hasta un aceite naranja espeso y después se reconstituyó en 4 litros de éter isopropílico.

- 5 Después de retirar 1 litro de los destilados comenzó a formarse un precipitado. A la suspensión del producto bruto se le añadieron 1,5 litros de éter de isopropilo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y la torta de filtro resultante se aclaró con 2 litros de éter isopropílico a temperatura ambiente, seguido de secado al aire durante
10 16 horas. Se aisló 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(2,2-difluoro-propil)-(2-hidroxietil)-carbamoyl]-1H-pirazol-4-il éster del ácido acético **1-6a** (603,0 g, 78%) en forma de un sólido blanquecino granular.

^1H RMN (CD_2Cl_2): δ 7,50-7,31 (m, 4H), 7,28 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,41-3,41 (m, varios rotámeros, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,65 (t, 3H, $J_{\text{HF}} = 19,5$ Hz).

- 15 Espectro de Masas (ESI): $M+1 = 512,2$

Preparación de 3-[(2-Cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoyl]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il-éster del ácido acético (1-6f):



- Método A: Se disolvió 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(2,2-difluoro-propil)-(2-
20 hidroxietil)-carbamoyl]-1H-pirazol-4-il éster del ácido acético **1-6a** (580,6 g, 1,12 mol) en 10 litros de cloruro de metileno para dar una solución amarilla pálida transparente. Después de enfriar a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo puro (142,4 g, 1,21 mol) durante 5 minutos, seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina neta (167,9 g, 1,29 mol) durante 25 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de
25 5°C. Después de agitar durante 20 minutos a <5°C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La solución de reacción bruta se lavó dos

veces con porciones de 4,5 litros de ácido cítrico al 10% y una vez con 4 litros de salmuera. La solución del producto bruto se concentró al vacío para dar un sólido bruto y después se le añadieron 2 litros de metanol seguido de agitación durante 1 hora. Se había disuelto aproximadamente la mitad del sólido bruto y después se
5 cristalizó en metanol. Este material se recogió por filtración y la torta de filtro resultante se aclaró con 300 ml de metanol a temperatura ambiente. Esta primera extracción del material se secó a 50°C y 100 mm durante 2 horas para dar 245,2 g, 41,2% del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. El sólido bruto que no se
10 había disuelto ni cristalizado en metanol se disolvió de nuevo en 1 litro de cloruro de metileno y después se concentró hasta un aceite pardusco viscoso. Esta mezcla se calentó en un baño de agua a 40°C hasta que se obtuvo una solución transparente, después la solución resultante se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos, dando como resultado la precipitación del producto. El precipitado se recogió por filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 200 ml de metanol enfriado con hielo, seguido
15 de secado al aire durante 16 horas. El material de la segunda extracción (290,9 g, 48,8%) se aisló en forma de un sólido blanquecino. El rendimiento total combinado de la primera y segunda extracciones de 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoil]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il-éster del ácido acético **1-6f** fue de 536,1 g (90%).

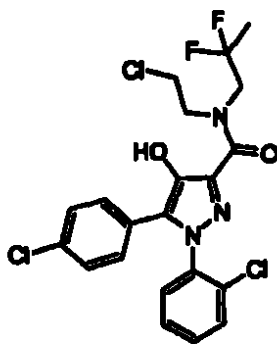
20 Método B: Se disolvió el ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxílico **1-6h** (90,8 g, 260 mmol) en 1,7 litros de cloruro de metileno, dando una suspensión blanquecina. Se añadió 4-metilmorfolina (58,5 g, 576 mmol), dando una solución amarilla transparente, seguido de la adición de cloruro de acetilo (22,6 g, 284 mmol) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 20-30°C. La
25 reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C. Se añadió 2-(2,2-difluoropropilamino)-etanol (39,8 g, 286 mmol) neto durante 1 minuto seguido de la adición en porciones de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (49,0 g, 271 mmol) en forma de un sólido durante 1 minuto. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de 5 horas, seguido de agitación
30 durante 12 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción bruta se lavó dos veces con porciones de 900 ml de ácido cítrico 0,5 M y una vez con 900 ml de salmuera. El agua residual se retiró por destilación azeotrópica mediante dos ciclos de concentración de cloruro de metileno y después añadiendo más cloruro de metileno. El volumen de la solución bruta final de cloruro de metileno fue de 1,2 litros. Esta

solución se enfrió a -2°C seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo puro (36,0 g, 311 mmol) y después de la adición de N,N-diisopropiletilamina pura (42,1 g, 324 mmol) durante un periodo de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10°C . La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de agitación durante 20 horas, y después lavando la solución de cloruro de metileno dos veces con porciones de 800 ml de ácido cítrico 0,5 M y una vez con 800 ml de salmuera. La capa de cloruro de metileno rica en producto parecía de color naranja oscuro transparente (volumen total de $\sim 1,3$ litros). La solución bruta se concentró al vacío a ~ 300 ml, seguido de la adición de 1 litro de metanol. La solución resultante se concentró al vacío en un baño de agua a 30°C retirando 900 ml de los destilados. Se añadió una porción más de 800 ml de metanol seguido de una concentración final al vacío (baño de agua a 30°C) para retirar 700 ml de los destilados. El volumen total final fue de ~ 500 ml. La solución concentrada rica en producto se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora (la solución en principio era de aspecto turbio y de color naranja oscuro, y posteriormente los sólidos precipitaron después de ~ 15 minutos). La mezcla se enfrió a -10°C y se agitó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C . Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 500 ml de metanol enfriado con hielo, seguido de secado al aire durante 15 horas. Los sólidos aislados se secaron de nuevo a 60°C y 1 mm durante 2 horas (la pérdida tras el secado fue únicamente de 0,4 g) para dar 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoil]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il-éster del ácido acético **16f** (104,0 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CD_2Cl_2): δ 7,49-7,47 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, rotámeros, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (d, 2H, rotámeros, $J = 8,7$ Hz), 4,46 (t, 0,72H, no puede determinarse J), 4,14 (t, 1,28H, no puede determinarse J), 3,97 (t, 1,28H, $J_{\text{HF}} = 13,0$ Hz), 3,87 (t, 0,72, $J = 6,4$ Hz), 2,22 (s, 1,08H), 2,20 (s, 1,92H), 1,62 (t, 3H, rotámeros, $J_{\text{HF}} = 19,5$ Hz). Los dos rotámeros principales se presentan en una relación de $\sim 1,7:1$.

Espectro de Masas (ESI): $M+1 = 530,2$

Preparación de (2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-amida del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxil-1H-pirazolo-3-carboxílico (1-6g):



(1-6g)

Se disolvió 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamol]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il-éster el ácido acético 1-6f (3,55 g, 6,69 mmol) en 90 ml de metanol con calentamiento en un baño de agua a 40°C para dar una solución incolora transparente. La solución resultante se enfrió a 0°C (aún era una solución incolora transparente) seguido de la adición en una porción de K₂CO₃ (1,02 g, 7,31 mmol) en forma de un sólido (la mezcla de reacción fue de incolora a amarilla). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml de 12,1 M, 14,5 mmol). Nota: después de la neutralización, la reacción se volvió incolora y transparente, y después los productos comenzaron a precipitar. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se le añadieron 45 ml de agua seguido de agitación durante 2,5 horas. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 50 ml de 2:1 de metanol:agua a temperatura ambiente. Los sólidos recogidos se secaron a 50°C y 10 mm durante 1 hora para dar (2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-amida del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico 1-6g (2,86 g, 87%) en forma de un sólido blanco.

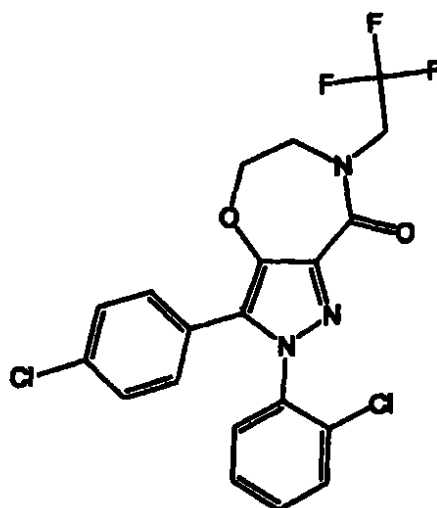
¹H RMN (CD₂Cl₂): δ 9,67 (s, 0,52H), 9,57 (s, 0,48H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, 2H, rotámeros, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 2H, rotámeros, J = 8,7 Hz), 4,75 (t, 0,52H, J_{H-F} = 13 Hz), 4,47 (t, 0,48H, J = 6 Hz), 4,08 (t, 0,48H, J_{H-F} = 13 Hz), 3,94 (t, 0,52H, J = 6 Hz), 3,84-3,79 (m, 2H), 1,66 (t, 1,44H, J_{H-F} = 19,3 Hz), 1,59 (t, 1,56H, J_{H-F} = 19,1 Hz). Los dos rotámeros principales están presentes en una relación de ~1,7:1.

Espectro de Masas (ESI): M+1 = 488,2

25

Ejemplo 1

Preparación de 3-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1A-1):

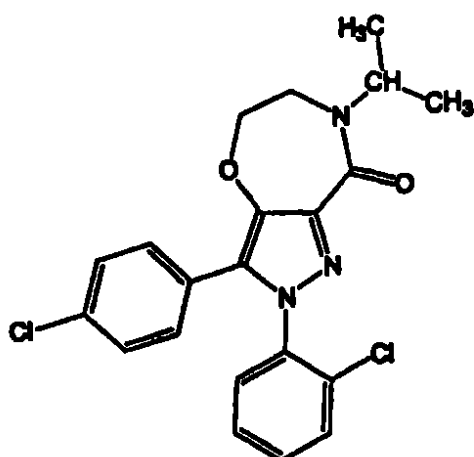


(1A-1)

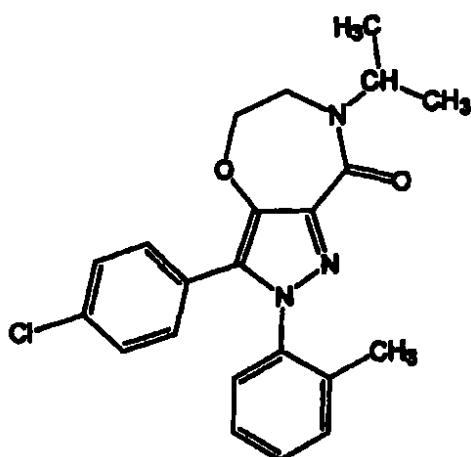
Una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-[2-(2,2,2-trifluoro-
tilamino)-etoxi]-1H-pirazolo-3-carboxílico, hidrocloruro 1-1h (45 mg, 0,1 mmol),
triethylamina (0,05 ml) y anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfórico (0,1 ml, 0,14
5 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,6 ml) se agitó durante 8 horas. La reacción se diluyó en
éter etílico, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, bicarbonato sódico acuoso
saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el
compuesto del título (1A-1) en forma de un sólido blanco, 35 mg. ¹H RMN en CDCl₃
(ppm): δ 7,52 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,47 (s a, 2H),
10 4,29 (s a, 2H), 3,91 (s a, 2H); MS (LCMS) m/z = 456,3 (M+1).

Los compuestos presentados a continuación se prepararon usando procedi-
mientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del Compuesto 1A-1 y
mostrados en el Esquema I anterior usando los materiales de partida apropiados que
están disponibles en el mercado o se preparan usando preparaciones bien conocidas
15 por los especialistas en la técnica.

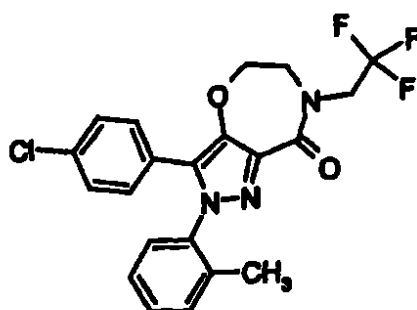
-85-



3-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-isopropil-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1A-2): m/z 416,4 (M+1)



5 3-(4-Clorofenil)-7-isopropil-2-o-tolil-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1A-3): m/z = 396,4 (M+1)



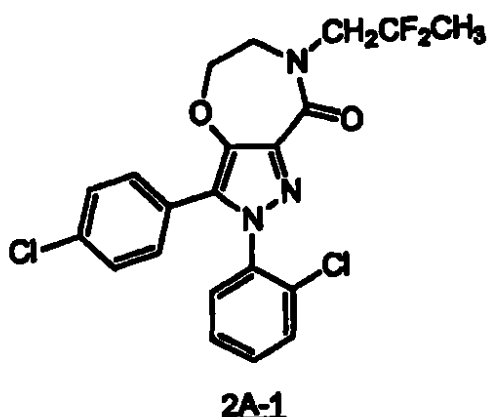
3-(4-Cloro-fenil)-2-o-tolil-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1A-4): m/z = 436,2 (M+1)

10

Ejemplo 2

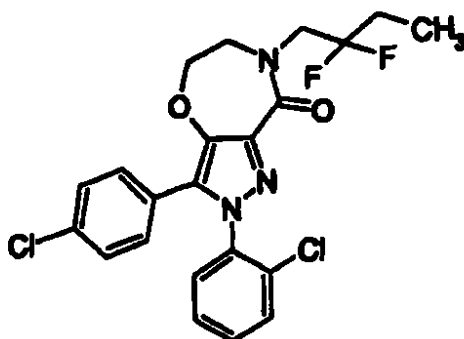
Preparación de 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-fenil)-6,7-dihidro-

2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (2A-1):

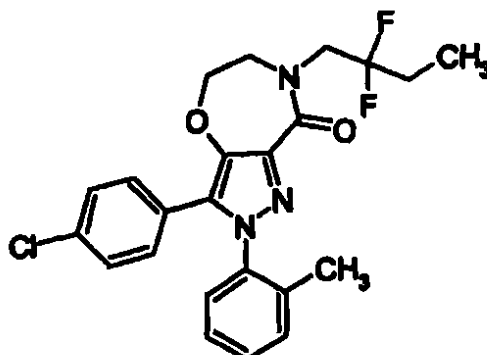


A una solución agitada de (2,2-difluoro-propil)-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-1H-pirazolo-3-carboxílico **1-3d** (10 g, 21 mmol) y trifenilfosfina (8,4 g, 31,5 mmol) en tolueno (210 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidina (8,0 g, 31,5 mmol). Después de 18 horas, se añadió acetato de etilo al 20%:hexanos (210 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-70%:hexanos) para producir el compuesto del título (**2A-1**) en forma de un sólido, 7,8 g. ¹H RMN en CDCl₃ (ppm) δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,90 (s a, 2H), 1,69 (t, 3H); MS (LCMS) m/z = 452,2 (M+1). Análisis de combustión calculado para: C: 55,77%; H: 3,79%; N: 9,29%. Encontrado: C: 55,69%; H: 3,52%; N: 9,13%.

Los compuestos presentados a continuación se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del Compuesto **2A-1** y mostrados en el Esquema III anterior usando los materiales de partida apropiados que están disponibles en el mercado o se preparan usando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica.



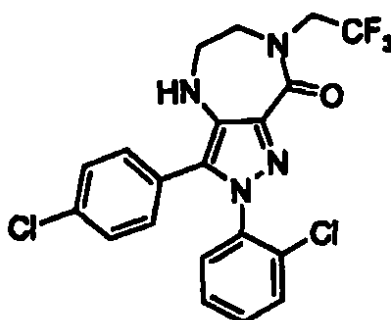
3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-butil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (2A-2): $m/z = 466,1$ ($M+1$)



5 3-(4-Cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-butil)-2-o-tolil-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (2A-3): $m/z = 446,2$ ($M+1$)

Ejemplo 3

Preparación de 3-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona (3A-1):



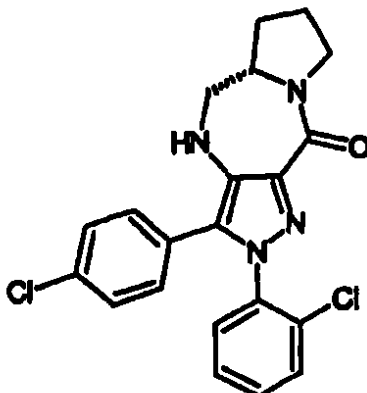
(3A-1)

10 Una solución de 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-trifluoroacetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona (**L-4f**, 47 mg, 0,10 mmol) y NaH (5 mg, dispersión al 60%, 0,12 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 y después se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetil-éster del ácido trifluorometanosulfónico (22 microlitros, 0,15 mmol). La mezcla de
15 reacción se agitó durante 2 horas, se inactivó con NaCl acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó sobre un cromatotrón usando placas de 1 mm y un gradiente de disolventes de 1:1 de hexanos/EtOAc a EtOAc al 100% a 9:1 de EtOAc/MeOH para
20 dar **3A-1** en forma de un vidrio amorfo (6 mg): +ES MS ($M+1$) 455,4; 1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7,50-7,37 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 4,29 (c, 2H, $J =$

8,8 Hz), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H).

Ejemplo 4

Preparación de 1-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-5,6,7,7a,8,8-hexahidro-2H-2,3,4a,9-tetrazaciclopenta[f]azulen-4-ona (4A-1):



(4A-1)

5

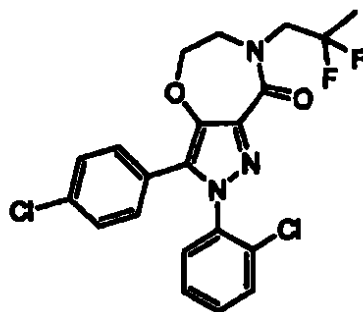
Se añadió diisopropiletilamina (250 microlitos, 2 mmol) a una mezcla de ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-pirazolo-3-carboxílico (L-5b, 160 mg, 0,37 mmol) y HATU (380 mg, 1 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se inactivó con NaCl acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico 0,5 M, K₂CO₃ 1 M y NaCl acuoso saturado, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y el disolvente se decantó, un proceso que se repitió una vez más con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó sobre un cromatógrafo usando placas de 4 mm y un gradiente de disolventes de 10:1 de EtOAc/MeOH a 5:1 de EtOAc/MeOH para dar 4A-1 en forma de un sólido blanco (46 mg): +ES MS (M+1) 413,4; ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,58 (s a, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,95-1,74 (m, 2H).

20

Lo siguiente demuestra un método alternativo para preparar compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es O.

Ejemplo 5

Preparación de 3-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1-5A):



(1-5A)

Se suspendió 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoil]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-éster del ácido acético 16g (513,0 g, 0,97 mol) en 9,7 litros de etanol (da una suspensión blanquecina). Se añadió en porciones carbonato de cesio (348,0 g, 1,07 mol) en forma de un sólido durante 2 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 21-27°C. Nota: Después de la adición de Cs₂CO₃, la mezcla de reacción se volvió amarilla pálida (aún una suspensión). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y después la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® para retirar los sólidos insolubles, dando un filtrado amarillo oscuro transparente. La torta de filtro de Celite® se lavó con 2 litros de etanol. La solución del producto bruto se concentró al vacío y dio un sólido amarillo. Este sólido se reconstituyó en 7 litros de cloruro de metileno y la mezcla resultante se lavó una vez con 5 litros de NH₄Cl acuoso y semi-saturado y una vez con 4 litros de salmuera. La capa de cloruro de metileno rica en producto se concentró al vacío hasta un volumen total de 2,5 litros. Nota: La capa de cloruro de metileno era transparente y de color rojizo oscuro. La solución de cloruro de metileno rica en producto se trató con 105 g de Darco, seguido de agitación a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, el Darco se retiró por filtración pasando la solución a través de Celite®. Nota: La solución del producto bruto es de aspecto naranja oscuro transparente. El filtrado del producto bruto se concentró al vacío hasta un volumen total de 1,1 litros. Esta solución de cloruro de metileno rica en producto se añadió durante 20 minutos a 5 litros de ciclohexano mientras se mantenía una temperatura de reacción de 50-60°C. Nota: Una vez que se ha añadido la mitad de la solución de cloruro de metileno, se produce un precipitado de la solución. Después de que se completase la adición, el disolvente de cloruro de metileno se retiró atmosféricamente (3,55 litros de destilados recogidos mientras se añadían simultáneamente 2 litros de ciclohexano a la solución a temperatura de reflujo) de la mezcla de reacción calentando a 79°C (temperatura interna del recipiente) durante un periodo de 2,5 horas. Cuando la

temperatura interna alcanzó el punto de ebullición del ciclohexano, todo el cloruro de metileno se había desplazado. Nota: La mezcla de reacción tomó una coloración rosa/púrpura muy oscura con sólidos blancos suspendidos. La mezcla de reacción se mantuvo a 79°C durante 10 minutos y después se enfrió a 50°C y se mantuvo durante 5 13 horas, seguido de refrigeración a 30°C y mantenimiento esta temperatura durante 4 horas. El producto precipitado se recogió por filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 3 litros de ciclohexano a temperatura ambiente, seguido de secado al aire durante 3,5 horas. Los sólidos aislados se secaron de nuevo a 50°C y 2 mm durante 15 horas (la pérdida tras el secado fue únicamente de 0,2 g) para dar 3-(4-clorofenil)-
10 2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona 1-5A (321,3 g, 73%) en forma de un sólido blanquecino.

Recristalización de 3-(4-Clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1-5A):

Se disolvió 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H-
15 5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona 1-5A (5,00 g, 11,1 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno para dar una solución naranja transparente. Se añadió Darco KBB (0,5 g) seguido de calentamiento a temperatura de reflujo y agitación durante 1 hora. Después de enfriar, el Darco KBB se retiró por filtración pasando la solución a través de Celite®, dando un filtrado amarillo claro transparente. La torta de filtro de Celite® se
20 lavó con 10 ml de cloruro de metileno. El eluyente se concentró al vacío para dar un volumen de solución total de ~20 ml. Después, la solución de cloruro de metileno concentrada se diluyó con 150 ml de 2-propanol para dar una solución amarilla pálida transparente. El cloruro de metileno se retiró de la solución resultante retirando atmosféricamente por destilación 71 ml de destilados en forma de una solución que se
25 calentó a temperatura ambiente a 82°C (punto de ebullición de 2-propanol). Después, la solución se enfrió durante 3 horas de 82°C a temperatura ambiente. Nota: La solución se volvió turbia alrededor de 34°C, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas, después se enfrió a 0°C y se agitó durante 2,5 horas antes de recoger el precipitado por filtración. La torta de
30 filtro resultante se lavó con 80 ml de 2-propanol enfriado con hielo y después se secó al aire durante 1 hora. La 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H-5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona 1-5A (4,03 g, 81%) se aisló en forma de un sólido cristalino blanco puro.

¹H RMN (CD₂Cl₂): δ 7,49-7,46 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, rotáme-

ros, J = 9,1 Hz), 7,16 (d, 2H, rotámeros, J = 8,7 Hz), 4,44 (dd, 2H, J = 5,2 Hz, 1,9 Hz), 3,98 t, 2H, J_{HF} = 13 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 3,7 Hz), 1,67 (t, 3H, J_{HF} = 19,1 Hz).

Espectro de Masas (ESI): M+1 = 452,2

Además de los compuestos descritos anteriormente en los Ejemplos 1-5, pueden prepararse los siguientes compuestos usando los métodos y procedimientos descritos anteriormente de forma general en el Esquema IV:

2-(2-Clorofenil)-3-(4-etilfenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;

2-(2-Clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-3-(4-etilfenil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; y

2-(2-Clorofenil)-3-(4-etilfenil)-7-isopropil-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona.

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención en la práctica de la presente invención puede ponerse de manifiesto por medio de la actividad en al menos uno de los protocolos descritos más adelante. En los protocolos descritos más adelante se usan los siguientes acrónimos.

BSA - albúmina de suero bovino

DMSO - dimetilsulfóxido

EDTA - ácido etilendiamina tetraacético

PBS - solución salina tamponada con fosfato

EGTA - ácido etilenglicol-b/s-(β-aminoetil éter) N,N,N',N'-tetraacético

GDP - guanosina difosfato

sc - por vía subcutánea

po - por vía oral

ip - por vía intraperitoneal

icv - por vía intracerebroventricular

iv - por vía intravenosa

[³H]SR141716A - hidrocioruro de N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida radiomarcado disponible en Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[³H]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-1H-pirazol-

3-carboxamida disponible en Tocris™, Ellisville, MO.

Los compuestos que tienen una actividad <20 nM generalmente se ensayan en el Ensayo de Unión de GTP-γ [³⁵S] a CB-1 y en el Ensayo de Unión a CB-2 descritos más adelante en la sección de Ensayos Biológicos de Unión. Los compuestos seleccionados después se ensayan *in vivo* usando uno o más de los ensayos funcionales descritos en la sección de Ensayos Biológicos Funcionales presentada más adelante. Para los Ejemplos 1-5, se observaron actividades de unión a CB-1 de 0,5 - 250 nM.

Ensayos Biológicos In Vitro

10 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 Estados Unidos N° 07/564.075 presentada el 8 de agosto de 1990, e incorporada en este documento como referencia) describe sistemas de bioensayo para determinar las propiedades de unión a CB-1 y a CB-2 y la actividad
15 farmacológica de ligandos de receptores de cannabinoides.

Los siguientes ensayos se diseñaron para detectar compuestos que inhiben la unión de [³H]SR141716A (ligando de CB-1 radiomarcado selectivo) y [³H] 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)-ciclohexil]-fenol (ligando de CB-1/CB-2 radiomarcado) a sus respectivos receptores.

Protocolo de Unión al Receptor CB-1 de Rata

20 Se cortaron cerebros PelFreeze (disponibles en Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas), se pusieron en tampón de preparación de tejidos (Tris HCl 5 mM, pH 7,4, y EDTA 2 mM), se homogeneizaron en un Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado después se centrifugó a 1000
25 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 después se resuspendió en 25 ml de TME (Tris 25 mM, pH = 7,4, MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro usado. Se realizó un ensayo de proteínas y se añadieron al ensayo 200 μl de tejido que constituirían un total de 20 μg.

30 Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (BSA al 0,5%, DMSO al 10% y TME) y después se añadieron 25 μl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [³H] SR141716A en un tampón de ligando (BSA al 0,5% más TME) y se añadieron 25 μl a la placa. Se usó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y después se añadieron 200 μl de

tejido cerebral de rata a la concentración apropiada a la placa. Las placas se cubrieron y se pusieron en un incubador a 20°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón stop (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Las placas después se recogieron por Skatron en filtros GF/B prehumedecidos en 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 al Receptor CB-1 Humano

Se recogieron células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) transfectadas con el ADNc del receptor CB-1 (proporcionadas por la Dra. Debra Kendall, University of Connecticut) en tampón de homogeneización (EDTA 10 mM, EGTA 10 mM, Bicarbonato Na 10 mM, inhibidores de proteasa; pH = 7,4) y se homogeneizaron con un Homogeneizador Dounce. El homogeneizado después se centrifugó 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 después se resuspendió en 10 ml de tampón de homogeneización y se volvió a centrifugar a 25.000X 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 MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM). Se realizó un ensayo de proteínas y se añadieron al ensayo 200 µl de tejido que constitúan un total de 20 µg.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (BSA al 0,5%, DMSO al 10% y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [³H] SR141716A en un tampón de ligando (BSA al 0,5% más TME) y se añadieron 25 µl a la placa. Las placas se cubrieron y se pusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón stop (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Las placas después se recogieron por Skatron en filtros GF/B prehumedecidos en 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 al Receptor CB-2

Se recogieron células de ovario de hámster Chino-K1 (CHO-K1) transfectadas con ADNc de CB-2 (proporcionadas por la Dra. Debra Kendall, University of Connecticut) en tampón de preparación de tejidos (tampón Tris-HCl 5 mM (pH = 7,4) que contenía EDTA 2 mM), se homogeneizaron en un Polytron a alta velocidad y mantu-

vieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado después se centrifugó 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 después se resuspendió en 25 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH = 7,4) que contenía MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro
5 usado. Se realizó un ensayo de proteínas y se añadieron al ensayo 200 µl de tejido que constituirían un total de 10 µg.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (BSA al 0,5%, DMSO al 10% y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [³H] 5-(1,1-Dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-
10 ciclohexil]-fenol en un tampón de ligando (BSA al 0,5% y TME al 99,5%) y se añadieron 25 µl a cada placa a una concentración 1 nM. Se usó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y después se añadieron 200 µl del tejido a la concentración apropiada a la placa. Las placas se cubrieron y se pusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación,
15 se añadieron 250 µl de tampón stop (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Las placas después se recogieron por el formato Skatron en filtros GF/B prehumedecidos en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Después, los filtros se contaron en un contador Wallac Betaplate™.

20 Ensayo de Unión de GTP_γ [³⁵S] a CB-1

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el ADNc del receptor CB-1 humano. Las membranas se prepararon a partir de células como se ha descrito por Bass et al., en "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists", Molecular Pharmacology, 50, 709-715
25 (1996). Los ensayos de unión de GTP_γ [³⁵S] se realizaron en un formato FlashPlate™ de 96 pocillos por duplicado usando GTP_γ [³⁵S] 100 pM y 10 µg de membrana por pocillo en un tampón de ensayo compuesto por Tris HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 3 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, EGTA 20 mM, NaCl 100 mM, GDP 30 µM, albúmina de suero bovino al 0,1% y los siguientes inhibidores de proteasa: bacitracina a una concentración
30 de 100 µg/ml, benzamidina a 100 µg/ml, aprotinina a 5 µg/ml y leupeptina a 5 µg/ml. La mezcla de ensayo después se incubó con concentraciones crecientes de antagonista (de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁶ M) durante 10 minutos y se expuso al agonista de cannabinoides 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (10 µM). Los ensayos se realizaron a 30°C durante una hora. Los FlashPlates™ después

se centrifugaron a 2000 Xg durante 10 minutos. Después se cuantificó la estimulación de la unión de $\text{GTP}\gamma[^{35}\text{S}]$ usando un Wallac Microbeta. Los cálculos de la CE_{50} se realizaron usando PrismTM de Graphpad.

El agonismo inverso se midió en ausencia de agonista.

5

Protocolo de Ensayo Funcional de CB-1 Basado en FLIPR

Para este ensayo se usaron células CHO-K1 co-transfectadas con el ADNc del receptor CB-1 humano (proporcionadas por la Dra. Debra Kendall, University of Connecticut) y la proteína G16 promiscua. Las células se cultivaron durante 48 horas de antemano a 12.500 células por pocillo en placas de ensayo transparentes oscuras de 384 pocillos recubiertas con colágeno. Las células se incubaron durante 1 hora con Fluo-4 AM 4 μM (Molecular Probes) en DMEM (Gibco) que contenía probenidid 2,5 mM y ácido plurónico (al 0,04%). Las placas después se lavaron 3 veces con solución salina tamponada con HEPES (que contenía probenidid; 2,5 mM) para retirar el exceso de colorante. Después de 20 minutos, las placas se añadieron al FLIPR individualmente y se controlaron continuamente los niveles de fluorescencia durante un periodo de 80 segundos. Las adiciones de compuestos se realizaron simultáneamente a los 384 pocillos después de 20 segundos de periodo inicial. Los ensayos se realizaron por triplicado y se generaron curvas de concentración-respuesta de 6 puntos. Los compuestos antagonistas posteriormente se expusieron a WIN 55.212-2 (agonista) 3 μM . Los datos se analizaron usando Graph Pad Prism.

20

Detección de Agonistas Inversos

Se usó el siguiente protocolo de ensayo de AMP cíclico usando células intactas para determinar la actividad agonista inversa.

Las células se cultivaron en una placa de 96 pocillos a una densidad 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. El medio se retiró y se añadió medio que carecía de suero (100 μl). Las placas después se incubaron durante 18 horas a 37°C.

25

Se añadió medio sin 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 DMSO al 50%/PBS) diluido 10 veces en PBS con BSA al 0,1%. Después de incubar durante 20 minutos a 37°C, se añadió una concentración 2 μM de Forskolina y después la mezcla se incubó durante 20 minutos más a 37°C. El medio se retiró, se añadieron 100 μl de HCl 0,01 N y después la mezcla se incubó durante 20 minutos a

30

temperatura ambiente. El lisado celular (75 μ l) junto con 25 μ l de tampón de ensayo (proporcionado en el kit de ensayo de AMPc FlashPlate™ disponible en NEN Life Science Products Boston, MA) se introdujo en un FlashPlate. Se añadieron patrones de AMPc e indicadores de AMPc siguiendo el protocolo del kit. El Flashplate después
 5 se incubó 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 demostrado que ciertos agonistas de cannabinoides tales como Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) y 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol afectan a cuatro comportamientos característicos en los ratones, denominados colectivamente Tetrad. Como descripción de estos comportamientos, véase: 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 la Actividad Locomotora, Catalepsia, Hipotermia, y ensayos de Placa Caliente descritos más adelante proporciona una investigación de la actividad *in vivo* de los antagonistas de CB-1.
 10
 15

Todos los datos se presentan como porcentaje de inversión con respecto al agonista solo usando la siguiente fórmula: (5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol/agonista - vehículo/agonista)/(vehículo/vehículo - vehículo/agonista). Los números negativos indican una potenciación de la actividad agonista o la actividad no antagonista. Los números positivos indican una inversión de la actividad para ese ensayo particular.
 20

Actividad Locomotora

Se pretrataron ratones ICR macho (n=6; 17-19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) con el compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron a 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc). Veinticinco minutos después de la inyección del agonista, los ratones se pusieron en jaulas acrílicas transparentes (431,8 cm x 20,9 cm x 20,3 cm) que contenían virutas de madera limpias. Se dejó que los sujetos exploraran el medio durante un total de aproximadamente 5 minutos y la actividad se registró por detectores de movimiento infrarrojos (disponibles en Coulbourn, Instruments™, Allentown, PA) que estaban situados en la parte superior de las jaulas. Los datos se
 25
 30

recogieron por medio de un ordenador y se expresaron como "unidades de movimiento".

Catalepsia

Se pretrataron ratones ICR macho (n=6; 17-19 g tras la llegada) con compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron a 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc.). Noventa minutos después de la inyección, los animales se pusieron en un anillo de acero de 6,5 cm unido a un soporte de anillo a una altura de aproximadamente 12 pulgadas. El anillo se montó en orientación horizontal y el ratón se suspendió en el hueco del anillo de manera que se sujetaba al perímetro con las patas delanteras y traseras. Se registró el periodo de tiempo durante el cual el ratón permanecía completamente inmóvil (con la excepción de los movimientos respiratorios) durante un periodo de 3 minutos.

Los datos se presentaron como una evaluación de la inmovilidad en porcentaje. La evaluación se calculó dividiendo el número de segundos durante los cuales el ratón permanecía sin movimiento por el tiempo total del periodo de observación y multiplicando el resultado por 100. Después se calculó un porcentaje de inversión con respecto al agonista.

Hipotermia

Se pretrataron ratones ICR macho (n=5; 17-19 g tras la llegada) con compuestos de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron al agonista de cannabinoides 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc.). Sesenta y cinco minutos después de la inyección del agonista, se tomaron las temperaturas corporales rectales. Esto se hizo insertando una pequeña sonda de termostato de aproximadamente 2-2,5 cm en el recto. Las temperaturas se registraron con una precisión de un décimo de un grado.

Placa Caliente

Se pretrataron ratones ICR macho (n=7; 17-19 g tras la llegada) con compuestos de ensayo (sc, po, ip o iv). Quince minutos después, los ratones se expusieron al agonista de cannabinoides 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc.). Cuarenta y cinco minutos después, en cada ratón se ensayó la inversión de la analgesia usando un medidor de placa caliente convencional (Columbus Instruments). La placa caliente era de 10" x 10" x 0,75" con una pared acrílica transparente circundante. Se registró la latencia hasta que el animal daba una coza, se

lamía o sacudida la pata trasera, o saltaba de la plataforma, con una precisión de un décimo de segundo. El cronómetro se activó por el experimentador y cada ensayo se terminó a los 40 segundos. Los datos se presentaron como un porcentaje de inversión de la analgesia inducida por el agonista.

5

Ingesta de Alimentos

La siguiente investigación se usó para evaluar la eficacia de compuestos de ensayo para inhibir la ingesta de alimentos en ratas Sprague-Dawley después de una noche de ayuno.

10 Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho de Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Las ratas se encerraron individualmente y se alimentaron con pienso en polvo. Se mantuvieron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y recibieron alimentos y agua *ad libitum*. Los animales se aclimataron al vivero durante un periodo de una semana antes de realizar el ensayo. El ensayo se completo durante la porción luminosa del ciclo.

15

Para realizar el ensayo de eficacia de ingestión de alimentos, las ratas se transfirieron a jaulas de ensayo individuales sin pienso la tarde previa al ensayo, y las ratas se dejaron en ayunas durante una noche. Después del ayuno durante una noche, a las ratas se les administró la mañana siguiente vehículo o compuestos de ensayo. Como control positivo se administró un antagonista conocido (3 mg/kg), y un grupo de control recibió vehículo solo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se administraron a intervalos comprendidos entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo convencional era 0,5% (p/v) de metilcelulosa en agua y la vía de administración convencional era la vía oral. Sin embargo, se usaron diferentes vehículos y vías de administración para acomodar diversos compuestos cuando se requería. El pienso se proporcionó a las ratas 30 minutos después de la dosificación y se inició el sistema de ingesta de alimentos automático Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). Se registró de forma continua la ingesta de alimentos de las ratas individuales a intervalos de 10 minutos durante un periodo de dos horas. Cuando se requirió, se registró la ingesta de alimentos manualmente usando una báscula electrónica; el alimento se pesó cada 30 minutos desde el momento en el que se proporcionó el pienso hasta que transcurrieron cuatro horas desde ese momento. La eficacia del compuesto se determinó comparando el modelo de ingesta de alimentos de las ratas tratadas con el compuesto con el vehículo y el control positivo estándar.

20

25

30

Ingesta de alcohol

El siguiente protocolo evalúa los efectos de la ingesta de alcohol en ratas hembra que ingieren alcohol (P) (criadas en la Universidad de Indiana) con una extensa historia de ingestión de alcohol. Las siguientes referencias proporcionan descripciones detalladas de 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).

A las ratas hembra se les dejó 2 horas de acceso al alcohol (10% v/v y agua, elección de 2 frascos) diariamente al inicio del ciclo de oscuridad. Las ratas se mantuvieron en un ciclo inverso para facilitar las interacciones con el experimentador. Los animales inicialmente se asignaron a cuatro grupos equiparados para las ingestas de alcohol: Grupo 1 - vehículo (n=8); Grupo 2 - control positivo (por ejemplo, 5,6 mg/kg de AM251; n = 8); Grupo 3 - baja dosis de compuesto de ensayo (n = 8) y Grupo 4 - alta dosis de compuesto de ensayo (n = 8). Los compuestos de ensayo se mezclaron generalmente en un vehículo de β -ciclodextrina al 30% (p/v) en agua destilada a un volumen de 1-2 ml/kg. Las inyecciones de vehículo se administraron a todos los grupos durante los dos primeros días del experimento. Esto se continuó por 2 días de inyecciones de fármaco (a los grupos apropiados) y un día final de inyecciones de vehículo. En los días de inyección del fármaco, los fármacos se administraron sc 30 minutos antes a un periodo de acceso al alcohol de 2 horas. Durante el periodo de ensayo se midió la ingesta de alcohol para todos los animales y se realizó una comparación entre los animales tratados con fármaco y tratados con el vehículo para determinar los efectos de los compuestos sobre el comportamiento de beber alcohol.

Se realizaron estudios de bebida adicionales utilizando ratones C57Bl/6 hembra (Charles River). Varios estudios han demostrado que esta cepa de ratones consumirá fácilmente alcohol sin que se requiera ninguna manipulación o se requiera muy poca ("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, BALB/c, y DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

Para los fines de la presente invención, tras la llegada (17-19 g), los ratones se encerraron individualmente y recibieron un acceso ilimitado a pienso de rata 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 al día. Esto se hizo de tal manera que el periodo de acceso fue las últimas 2 horas de la parte oscura del ciclo luminoso.

Una vez estabilizado el comportamiento de bebida, comenzó el ensayo. Los ratones se consideraron estables cuando el consumo medio de alcohol durante 3 días fue $\pm 20\%$ del promedio para los 3 días. El día 1 del ensayo constaba de todos los ratones que recibían inyección de vehículo (sc o ip). De 30 a 120 minutos después de la inyección, se proporcionó acceso al alcohol y al agua. Se calculó el consumo de alcohol para ese día (g/kg) y se asignaron grupos (n = 7-10) de forma que todos los grupos tuvieran una ingestión de alcohol equívoca. En los días 2 y 3, a los ratones se les inyectó vehículo o fármaco y se siguió el mismo protocolo que el día anterior. El día 4 fue un día de eliminación y no se administraron inyecciones. Los datos se analizaron usando medidas repetidas ANOVA. De nuevo, el cambio en el consumo de agua o de alcohol se comparó con un vehículo para cada día del ensayo. Los resultados positivos se interpretarían como un compuesto que podía reducir significativamente el consumo de alcohol sin tener ningún efecto sobre el agua.

Consumo de Oxígeno

Métodos:

Se mide el consumo de oxígeno en cuerpo entero usando un calorímetro indirecto (Oxymax de Columbus Instruments, Columbus, OH) en ratas Sprague Dawley macho (si se usa otra cepa de rata o se usan ratas hembra, se especificará). Se ponen ratas (300-380 g de peso corporal) en las cámaras del calorímetro y las cámaras se ponen en controladores de actividad. Estos estudios se realizan durante el ciclo de luz. Antes de medir el consumo de oxígeno, a las ratas se les suministra pienso convencional *ad libitum*. Durante la medición del consumo de oxígeno, no se dispone de alimentos. Se miden el consumo de oxígeno basal previo a la dosis y la actividad ambulatoria cada 10 minutos durante 2,5 a 3 horas. Al final del periodo basal pre-dosificación, las cámaras se abren y a los animales se les administra una sola dosis de compuesto (el intervalo de dosificación habitual es de 0,001 a 10 mg/kg) por sonda oral (u otra vía de administración según se especifique, es decir, sc, ip, iv). Los fármacos se preparan en metilcelulosa, agua u otro vehículo especificado (los

ejemplos incluyen PEG400, beta-ciclodextrano al 30% y propilenglicol). El consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria se miden cada 10 minutos durante un periodo adicional de 1-6 horas después de la dosificación.

5 El software del calorímetro Oxymax calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h), basándose en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en el contenido de oxígeno en los orificios de entrada y salida. Los controles de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja separados por una distancia de una pulgada en cada eje, la actividad ambulatoria se registra cuando se rompen dos haces consecutivos y los resultados se registran como números de recuento.

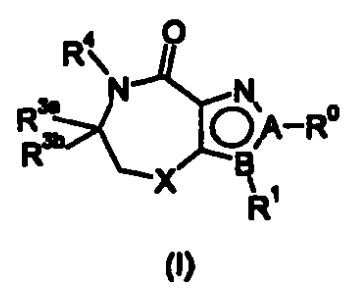
10 El consumo de oxígeno en reposo, antes de la dosificación y después de la dosificación se calculan calculando el promedio de los valores del consumo de O₂ de 10 minutos, excluyendo los periodos de alta actividad ambulatoria (recuento de actividad ambulatoria > 100) y excluyendo los primeros 5 valores del periodo previo a la dosificación y el primer valor del periodo posterior a la dosificación. El cambio en el
15 consumo de oxígeno se presenta como un porcentaje y se calcula dividiendo el consumo de oxígeno en reposo posterior a la dosificación por el consumo de oxígeno previo a la dosificación y multiplicando el resultado por 100. Los experimentos típicamente se realizarán con n = 4-6 ratas y los resultados presentados son media +/- SEM.

20 Interpretación:

Un aumento en el consumo de oxígeno > 10% se considera un resultado positivo. Históricamente, las ratas tratadas con vehículo no tienen ningún cambio en el consumo de oxígeno desde el nivel basal previo a la dosificación.

REVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I):



5 en la que

A es nitrógeno y B es carbono, o A es carbono y B es nitrógeno;

R⁰ es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, heteroarilo
 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -CH=CH-R^{1a} o -CH₂CH₂R^{1a},
 donde R^{1a} es hidrógeno o un resto químico seleccionado entre alquilo (C₁-C₆), anillo(s)
 carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, un heterociclo
 parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, arilo, heteroarilo, donde el resto
 químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

15 X es O, S, SO, SO₂, -N(R^{2a})- o -C(R^{2b})(R^{2c})-, donde cada uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}
 es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido o
 acilo (C₁-C₆);

cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o
 halo-alquilo (C₁-C₆) sustituido;

20 o R^{3a} y R^{3b} tomados junto con R⁴ forman un anillo heterocíclico parcial o
 totalmente saturado de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo heterocíclico contiene
 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o
 azufre y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

25 R⁴ es un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-
 C₆), arilo, heteroarilo, aril-alquilo (C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente
 saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroaril-alquilo (C₁-C₆), lactona de 5-6 miembros,
 lactama de 5 a 6 miembros y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8
 miembros, donde dicho resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes;

o R^4 tomado junto con R^{3a} o R^{3b} forma un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 5 a 6 miembro, donde dicho anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o de dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, de dicha sal o de dicho profármaco.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es nitrógeno y B es carbono;
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es carbono y B es nitrógeno;
- 15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.
4. El compuesto de la reivindicación 2 ó 3, en el que X es oxígeno; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.
- 20 5. El compuesto de la reivindicación 2 ó 3, en el que X es $-N(R^{2b})(R^{2c})-$; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 2 ó 3, en el que X es $-N(R^{2a})-$; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 2 ó 3, en el que X es S, SO o SO₂; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o fluoro-

alquilo (C₁-C₄) sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R⁴ es un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈), aril-alquilo (C₁-C₄), y anillo(s) carbocíclico(s) parcialmente o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros y heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde el resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

10 o R⁴ tomado junto con R^{3a} o R^{3b} forma un anillo heterocíclico total o parcialmente saturado de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.

15

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que cada uno de R⁰ y R¹ es independientemente fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido y ciano;

20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.

- 25 11. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por
3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;

3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;

30 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluorobutil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;

3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-isopropil-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;

3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona;

- 1-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-2H-2,3,4a,9-tetra-
azaciclopenta[f]azulen-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[4,3-e]diazepin-8-ona;
- 5 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-
tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona;
- 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-2,3,4a,10-tetra-
azabenzof[f]azulen-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,6,6-trimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-
10 tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona;
- 2-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-9-metil-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-2H-2,3,4a,9-
tetraazaciclopenta[f]azulen-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-
2H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona;
- 15 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-tia-
1,2,7-triaza-azulen-8-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
4 λ^4 -tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-
20 2H-4 λ^4 -tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; y
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-
2H,5H-4-tia-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;
- o un solvato o hidrato de dicho compuesto.
- 25 12. Un compuesto que es 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-
dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona.
13. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por
- 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-oxa-
30 1,3,7-triaza-azulen-8-ona;
- 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-oxa-
1,3,7-triaza-azulen-8-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-
2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona;

- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona;
- 5 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-4,6,6-trimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ona;
- 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona;
- 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-4 λ^4 -tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona;
- 10 4 λ^4 -tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; y
- 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-4 λ^4 -tia-1,3,7-triaza-azulen-8-ona; y
- 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-3H,5H-4-tia-triaza-azulen-8-ona;
- 15 o un solvato o hidrato de dicho compuesto.
14. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal; y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y (3) opcionalmente, al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista parcial del receptor de nicotina, un antagonista de opiáceos, un agente dopaminérgico, un agentes para el trastorno de déficit de atención, un inhibidor de apo-B/MTP, un inhibidor de la 11 β -hidroxid-esteroide deshidrogenasa-1, péptido YY₃₋₃₆ o un análogo del mismo, un agonista de MCR-4, un agonista de CCK-A, un inhibidor de la recaptación de monoamina, un agentes simpatomimético, un agonista del receptor β_3 adrenérgico, un agonista de dopamina, un análogo del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, un agonista del receptor 5-HT_{2c}, un antagonista del receptor de la hormona de concentración de melanina, leptina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor de lipasa, un agonista de bombesina, un antagonista del receptor del neuropéptido Y, un agente tiromimético, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un antagonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de orexina, un agonista del receptor del péptido-1 parecido a glucagón, un factor neurotrófico ciliar, un antagonis-
- 20
- 25
- 30

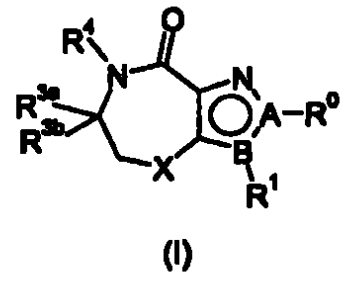
ta de la proteína relacionada con agouti humana, un antagonista del receptor de ghrelin, un antagonista o agonista inverso del receptor 3 de histamina y un agonista del receptor U de neuromedina.

- 5 15. Un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno que está modulado por un antagonista de receptores de cannabinoides en animales, que comprende la etapa de administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1;
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal.
16. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que está modulado por un antagonista de receptores de cannabinoides.

15

RESUMEN

En este documento se describen compuestos de Fórmula (I).



Se ha demostrado que los compuestos actúan como ligandos de receptores de cannabinoides y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la mediación de los receptores de cannabinoides en animales.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

182
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 05-042750-00000-0000 Fac 2005-05-05 10 00:59
Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYI Ene 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 121

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (✓) 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. X	()	()
-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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma responsable.

Fecha.

Mayo 5 de 2006

183

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

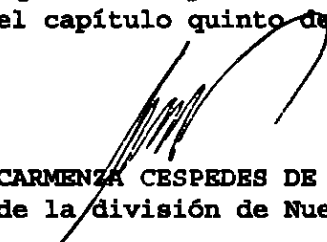
REFERENCIA	Radicación No.	6 42760
	Solicitud internacional	IB2004/003522
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8822

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT. En caso de no tener copia y/o anexos del examen preliminar se debe anexar copia del formato PCT/IPEA/402, emitido por la autoridad competente.

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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpal