

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

[Handwritten signature]

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-66990

54. TÍTULO DERIVADOS DE N-(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL) SULFONAMIDA CON
AFINIDAD POR LOS RECEPTORES CB1.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/415, D61P 25/00

71. SOLICITANTE sanofi-aventis

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

[Handwritten signature]

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-088980-00000-0000
 Fe: 2006-07-11 17:04:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
 TR. 11 PATENTES
 Evt: 379 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION
 Folios: 82

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL** 12-08-06**SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE**
(71)Nombre: **SANOFL-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France
Paris 75013
FranciaDomicilio: Paris 75013
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

3**REPRESENTANTE**
APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camyp.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número **438.019** T.P **31.929**

4**INVENTOR (ES)**
(72)

1. **Francis BARTH**
 5, allée des Terres Rouges
 Saint Georges d'Orques 34680
 Francia

3. **Serge MARTINEZ**
 4, rue Raoul
 Montpellier 3400
 Francia

2. **Christian CONGY**
 58, allée de la Marquise
 Saint Gely du Fesc 34980
 Francia

4. **Murielle RINALDI-CARMONA**
 2, rue de Fontardies
 Saint Georges d'Orques 34680
 Francia

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/000031Fecha: 7 de enero de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/073197 A1Fecha: 11 de agosto de 2005**6****Título (54)****DERIVADOS DE N-(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL) SULFONAMIDA CON AFINIDAD**
POR LOS RECEPTORES CB1**7****Clasificación Internacional (51)** C07D-231H12 A61K 31/415; A61P 25/00**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

12 de enero de 2004

(31) Número de Solicitud

0400257**9****Comprobante de pago No.:** 06-50.186**Fecha:** 4 de Julio de 2006

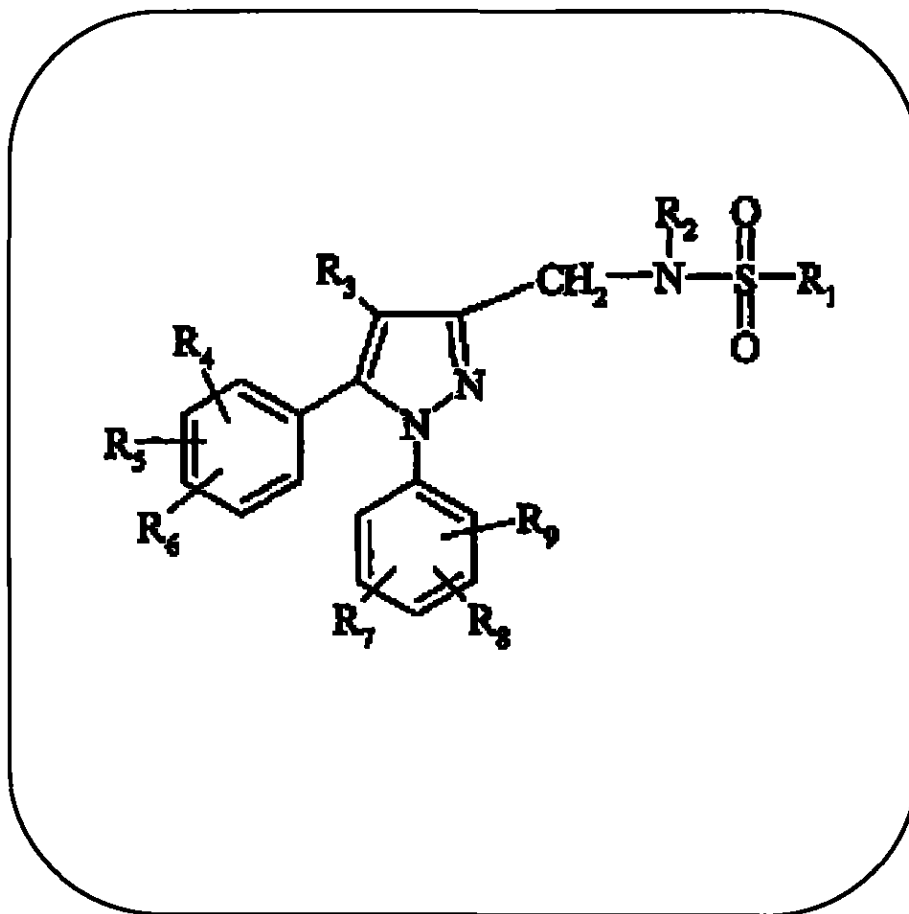
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/073197 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 14a N° 73-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

REPRESENTACION Y PODER

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France
F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

14125
7904

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como más (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, auxiliados por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confiéremos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (autor) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate shall have to replace the first one, or when the third shall have to replace the second and alternates in their turn, or both of them, or all three, in case of absence of principal representative, or of temporal or definitive impediment of both of them, shall state their intention not to exercise their functions through a declaration given before a Notary Public in Colombia, before a Notary or another Public Official in the foreign country, or before the consular care of impediment, the appropriate certificate shall be given. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending in case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Olven and signed this
 en/in _____
 por/by _____
 Firma _____
 Signature _____
 Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
 matérielle de la signature
 de M. Markus JACOBI
 apposée ci-dessus.

A. GUILLE
 (Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
 Le présent acte public
2. - a été signé par M. Koenig
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour

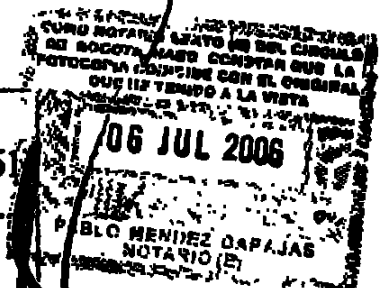
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - 81902/2005

9. - Sceau Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

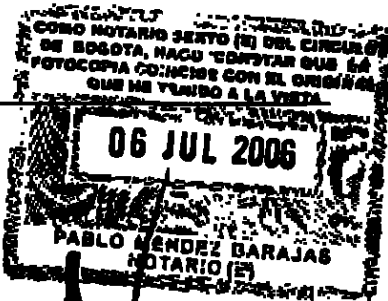
Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sis 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :

2. Le présent acte public

3. a été signé par

4. agissant en qualité de

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

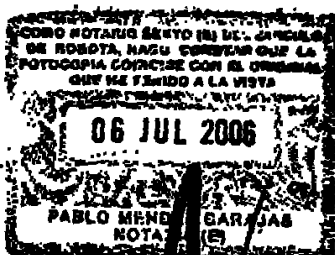
6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :

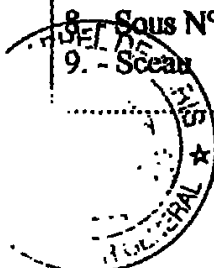


ACTO NOTIL
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIE*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Act. ETUDE*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau Le *signature*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

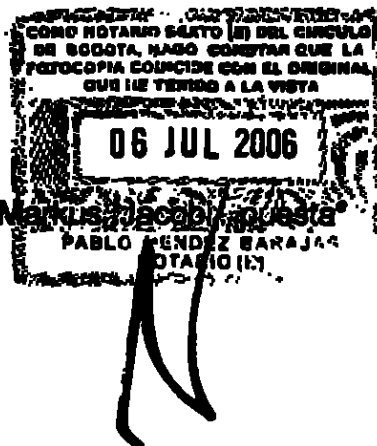
LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS



Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

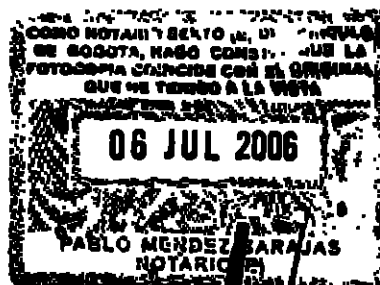
1. País: República Francesa

El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO



Certifica

5. En París

6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA POR EL M. P. S.
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA POR EL M. P. S.
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BUENOS AIRES, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIRMA(S) PUEDE(N) POR

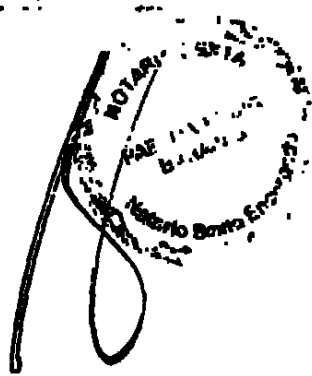
Maria Eugenia Sanin

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1-28

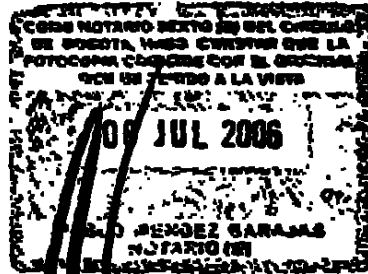
uco
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Sanin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 août 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/073197 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 231/12, A61K
31/415, A61P 25/00, C07D 409/12, 413/14

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000031

(22) Date de dépôt international : 7 janvier 2005 (07.01.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0400257 12 janvier 2004 (12.01.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BAKTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680

Saint Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian
[FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely du
Fesc (FR). MARTINEZ, Serge [FR/FR]; 4, rue Raoul,
F-34000 Montpellier (FR). RINALDI-CARM NA,
Murielle [FR/FR]; 2, rue de Fontardies, F-34680 Saint
Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria;
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

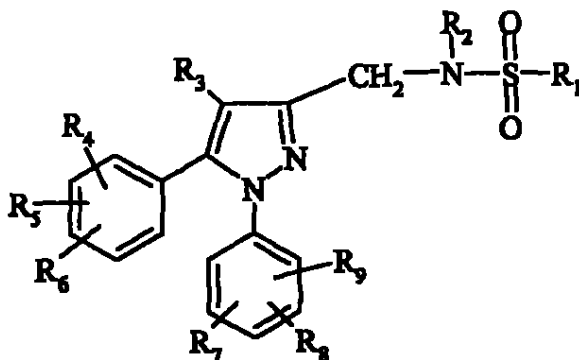
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF N-⁺ (1,5-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-3-YL) SULPHONAMIDE WITH CB1 RECEPTOR AFFINITY

(54) Titre : DERIVES DE N-⁺ (1,5-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-3-YL) SULFONAMIDE AVEC UNE AFFINITE POUR LES RE-
CEPTEURS CB1



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I), the preparation method thereof and the use of same in therapeutics, wherein: R₁ represents a (C₁-C₆)alkyl, a (C₃-C₇)cycloalkyl which is unsubstituted or is mono- or poly-substituted, a (C₃-C₇)cycloalkylmethyl which is unsubstituted or is mono- or poly-substituted, a phenyl which is unsubstituted or substituted; a benzyl which is unsubstituted or is mono- or disubstituted, a thienyl which is unsubstituted or substituted; R₂ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₃)alkyl; R₃ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₃)alkyl; R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ each represent, independently of each other, a hydrogen atom,

a halogen atom, a (C₁-C₇)alkyl, a (C₁-C₃)alkoxy, a trifluoromethyl radical or a S(O)_nAlk group; n represents 0, 1 or 2; and Alk represents a (C₁-C₆)alkyl. The invention also relates to the preparation method thereof and to the use of same in therapeutics.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) : Procédé de préparation et application en thérapeutique dans laquelle : R₁ représente un (C₁-C₆)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; un phényle non substitué ou substitué ; un benzyle non substitué ou mono- ou disubstitué ; un thiényle non substitué ou substitué ; R₂ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ; R₃ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ; R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un (C₁-C₃)alkoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ; n représente 0, 1 ou 2 ; Alk représente un (C₁-C₆)alkyle. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/073197 A1



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

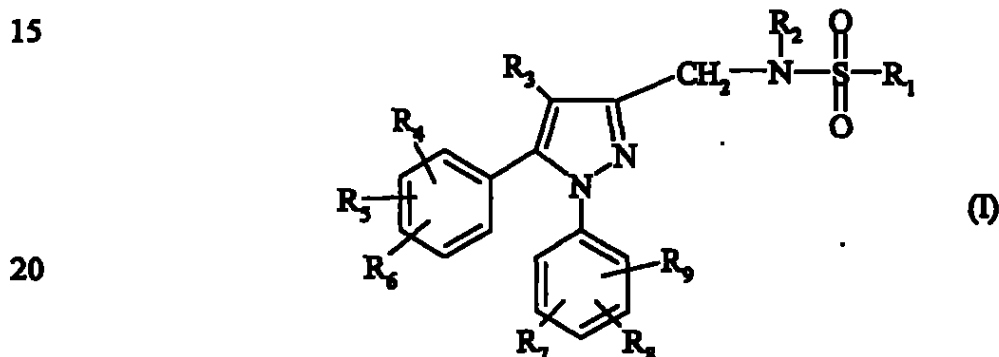
DERIVES DE N-[(1,5-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-3-YL) METHYL]SULFONAMIDE AVEC UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS CB1

5 La présente invention a pour objet des dérivés de N-[(1,5-diphényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl]sulfonamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Des dérivés de diphénylpyrazole, présentant une affinité pour les récepteurs CB₁ des cannabinoïdes ont été décrits notamment dans les brevets EP 0 576 357, EP 0 656 354 et US 5 624 941.

10 On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de N-[(1,5-diphényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl]sulfonamide qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs CB₁ des cannabinoïdes.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- 25 - R₁ représente
- un (C₁-C₆)alkyle ;
 - un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₃)alkyle ;
 - un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois
 - 30 sur le carbocycle par un (C₁-C₃)alkyle ;
 - un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₃)alkylcarbonyle, un phényle ;

35

- un benzyle non substitué ou mono- ou disubstitué par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₃)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- un thiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ou par un isoxazolyle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ;
 - R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un (C₁-C₅)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
 - n représente 0, 1 ou 2 ;
 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

Par (C₁-C₃)alkyle ou respectivement (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₅)alkyle, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₇)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à trois atomes de carbone ou respectivement de un à quatre atomes de carbone, de un à cinq atomes de carbone, de un à six atomes de carbone ou de un à sept atomes de carbone, tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, heptyle.

Par (C₁-C₃)alcoxy ou respectivement (C₁-C₅)alcoxy, on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à trois atomes de carbone ou respectivement de un à cinq atomes de carbone, tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, pentoxy, isopentoxy.

Par (C₃-C₇)cycloalkyle on entend un groupe alkyle cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- R₁ représente

- . un éthyle, un isopropyle, un n-butyle ;
- . un cyclohexyle ;
- . un cyclohexylméthyle ;

- . un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-chloro-4-fluorophényle, un 4-bromo-2-éthylphényle, un 3-méthylphényle, un 4-*tert*-butylphényle, un 3,5-diméthylphényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-cyanophényle, un 4-cyanophényle, un 2-(trifluorométhyl)phényle, un 3-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, un 2-(trifluorométhoxy)phényle, un 3-(trifluorométhoxy)phényle, un 2-(méthylsulfonyl)phényle, un 3-(méthylsulfonyl)phényle, un 3-acétylphényle, un 3-biphényle, un 2-biphényle ;

- . un 3-chlorobenzyle, un 2-fluorobenzyle, un 4-fluorobenzyle, un 3-(trifluorométhyl)benzyle, un 4-(trifluorométhyl)benzyle ;

- . un 5-bromo-2-thiényl ; un 5-isoxazol-3-yl-2-thiényl ;

- et/ou R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;

- et/ou R₃ représente un méthyle ou un éthyle ;

- et/ou R₄ représente un atome d'hydrogène ;

- et/ou R₅ est en position -4- du phényle et représente un atome de brome, de chlore, de fluor ou un méthoxy ;

- et/ou R₆ représente un atome d'hydrogène ;

- et/ou R₇ représente un atome d'hydrogène ;

- et/ou R₈ est en position -4- du phényle et représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor ;

- et/ou R₉ est en position -2- du phényle et représente un atome de chlore ou de fluor ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Parmi ces derniers composés préférés, on préfère particulièrement, les composés de formule (I) pour lesquels :

- R₁ représente

- un éthyle, un isopropyle, un n-butyle ;
 - un cyclohexyle ;
 - un cyclohexylméthyle ;
 - un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-chloro-4-fluorophényle, un 4-bromo-2-éthylphényle, un 3-méthylphényle, un 4-*tert*-butylphényle, un 3,5-diméthylphényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-cyanophényle, un 4-cyanophényle, un 2-(trifluorométhyl)phényle, un 3-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, un 2-trifluorométhoxyphényle, un 3-(trifluorométhoxy)phényle, un 2-(méthylsulfonyl)phényle, un 3-(méthylsulfonyl)phényle, un 3-acétylphényle, un 3-biphényle, un 2-biphényle ;
 - un 3-chlorobenzyle, un 2-fluorobenzyle, un 4-fluorobenzyle, un 3-(trifluorométhyl)benzyle, un 4-(trifluorométhyl)benzyle ;
 - un 5-bromo-2-thiényle ; un 5-isoxazol-3-yl-2-thiényle ;
 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
 - R₃ représente un méthyle ou un éthyle ;
 - R₄ représente un atome d'hydrogène ;
 - R₅ est en position -4- du phényle et représente un atome de brome, de chlore, de fluor ou un méthoxy ;
 - R₆ représente un atome d'hydrogène ;
 - R₇ représente un atome d'hydrogène ;
 - R₈ est en position -4- du phényle et représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor ;
 - R₉ est en position -2- du phényle et représente un atome de chlore ou de fluor ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]butane-1-sulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]cyclohexanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]cyclohexylméthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chlorobenzènesulfonamide ;

- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-*tert*-butylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- 5 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonamide ;
- 10 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-(3-chlorophényl)méthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide ;
- 15 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chloro-4-fluorobenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-butane-1-sulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 20 - 4-*tert*-butyl-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- 25 - N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(trifluorométhoxy)benzènesulfonamide ;
- 30 - N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-fluorobenzènesulfonamide ;
- 35 - 4-bromo-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-éthylbenzènesulfonamide ;

- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]éthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]propane-2-sulfonamide ;
- 5 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]butane-1-sulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]cyclohexanesulfonamide ;
- 10 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-cyclohexylméthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chlorobenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-chlorobenzènesulfonamide ;
- 15 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-*tert*-butylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-méthoxybenzènesulfonamide ;
- 20 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- 25 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(trifluorométhoxy)benzènesulfonamide ;
- 30 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(trifluorométhoxy)benzènesulfonamide ;
- 3-acétyl-N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 35 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]biphényl-3-sulfonamide ;

- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide ;
- 5 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,5-diméthylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 10 - N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-fluorobenzènesulfonamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- 15 - N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- 20 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-(2-fluorophényl)méthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-(4-fluorophényl)méthanesulfonamide ;
- 25 - 5-bromo-N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]thiophène-2-sulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-5-isoxazol-3-ylthiophène-2-sulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 30 - N-[[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthylbenzènesulfonamide ;

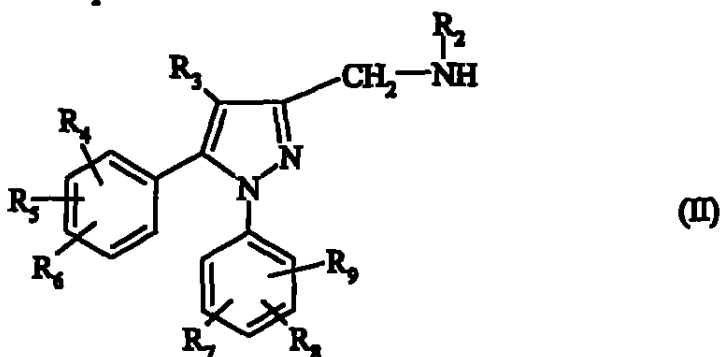
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

- 35 Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse.

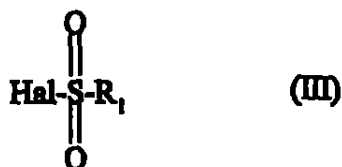
Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que : on fait réagir, en présence d'une base et dans un solvant, un composé de formule :



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un halogénure de sulfonyle de formule :



dans laquelle R₁ est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, et à une température comprise entre la température ambiante et la

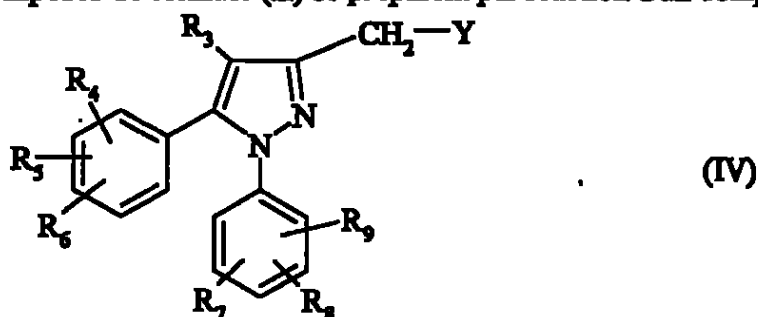
14

température de reflux du solvant. La réaction s'effectue de préférence en utilisant un composé de formule (III) dans laquelle Hal représente un atome de chlore.

Selon une autre variante du procédé on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un (C_1-C_3) alkyle par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $R_2 = H$ avec un halogénure de (C_1-C_3) alkyle, en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium, ou le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (II) se préparent par réaction d'un composé de formule :



dans laquelle $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ et R_9 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Y représente un groupe partant tel que défini ci-dessus, de préférence un atome d'halogène ou un groupe hydroxy activé tel qu'un groupe méthanesulfonate, benzène sulfonate, p-toluènesulfonate ou triflate, avec un composé de formule :



dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I).

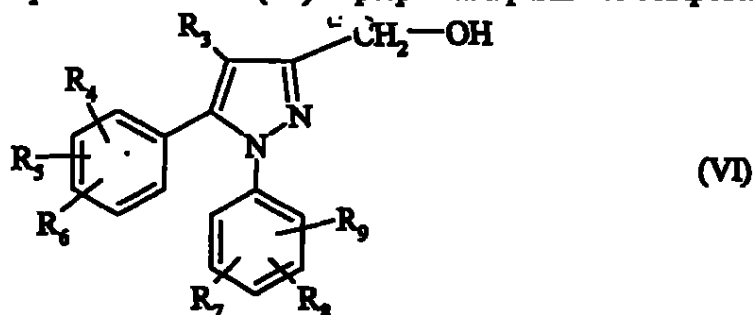
La réaction s'effectue dans un solvant tel que N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le toluène ou le propan-2-ol, et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine. La réaction s'effectue à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon une variante, on peut également préparer un composé de formule (II) dans laquelle $R_2 = H$ par réaction d'un composé de formule (IV) dans laquelle $Y = Cl$ avec le 1,3,5,7-tétrazatricyclo[3.3.1^{3,7}]décane (ou hexaméthylènetétramine) suivi d'une hydrolyse par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique.

Les composés de formule (III) sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites telles que dans J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458 ; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008 ; J. Med.Chem., 1977, 20(10), 1235-1239 ; EP0469 984 ; WO95/18105.

Par exemple les composés de formule (III) peuvent être préparés par halogénéation des acides sulfoniques correspondants ou de leurs sels, par exemple de leur sels de sodium ou de potassium. La réaction s'effectue en présence d'un agent halogénant tel que l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore, le tribromure de phosphore ou le pentachlorure de phosphore, sans solvant ou dans un solvant tel qu'un hydrocarbure halogéné ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre -10°C et 200°C.

Les composés de formule (IV) se préparent à partir des composés de formule :



dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ sont tels que définis pour un composé de formule (I), selon des méthodes classiques précédemment citées.

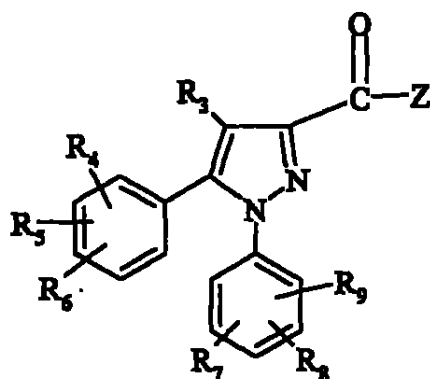
Ainsi, par exemple, lorsque dans un composé de formule (IV) Y représente un atome d'halogène, on traite un composé de formule (VI) par un agent d'halogénéation tel que PCl₅, PBr₃, HBr ou BBr₃, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsque, dans un composé de formule (IV), Y représente un méthanesulfonate, un benzènesulfonate, un p-toluènesulfonate ou un trifluorométhanesulfonate, on fait réagir un composé de formule (VI) avec un chlorure de sulfonyle de formule X-SO₂-Cl dans laquelle X représente un méthyle, un phényle, un p-tolyle ou un trifluorométhyle. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène et à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (V) sont connus.

Les composés de formule (VI) se préparent par une réaction de réduction des composés de formule :

5



(VII)

10

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Z représente un hydroxy ou un (C₁-C₂)alcoxy.

15

La réaction s'effectue en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium ou l'hydruure d'aluminium et de lithium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, et à une température comprise entre -20°C et la température ambiante. Lorsqu'on réduit un composé de formule (VII) dans laquelle Z = OH, l'acide peut être précédemment activé par réaction avec du chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine.

20

Les composés de formule (VII) sont connus et se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans EP 0656 354, EP 0576 357 ou dans WO 00/46209.

25

Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU V ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

30

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

DIPEA : diisopropyléthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

35

Ether chlorhydrique 2N : solution 2N d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance

5 Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de KHSO₄ et 32,32 g de K₂SO₄ dans 1 litre d'eau.

10 Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH⁺) et le temps de rétention (tr) en minutes.

15 L'appareil utilisé, commercialisé par Agilent, est composé d'un chromatographe HP 1100 équipé d'un détecteur à barrette de diodes Agilent et d'un spectromètre de masse quadripolaire MSD Quad.

Méthode A :

On utilise une colonne Xterra Waters[®] MS C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 30 mm, 3,5 µm, à température ambiante, débit 1 ml/minute.

20 L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau ;
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 100 % en 2 minutes avec un plateau à 100 % de B pendant 1 minute.

25 La détection UV est effectuée entre 210 nm et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

Méthode B :

On utilise une colonne Symmetry C 18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

30 L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau à pH 3,15 ;
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

35

Temps (minute)	% A	% B
0	100	0
10	10	90

15	10	90
16	100	0
20	100	0

La détection UV est effectuée à $\lambda = 210$ nm et la détection de masse est effectuée en mode électrospray (ESI) positif.

Méthode C :

On utilise une colonne Symmetry C 18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % de TFA dans l'eau à pH 3,15 ;
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

Temps (minute)	% A	% B
0	100	0
20	10	90
30	10	90
35	100	0
40	100	0

La détection UV est effectuée à $\lambda = 210$ nm et la détection de masse est effectuée en mode électrospray (ESI) positif.

Méthode D :

On utilise une colonne Xterra MS C 18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : acétate d'ammonium (AcONH_4) 10 mM dans l'eau à pH 7 ;
- solvant B : acétonitrile.

Gradient :

Temps (minute)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

La détection UV est effectuée à $\lambda = 220$ nm et la détection de masse est effectuée en mode électrospray (ESI) positif.

Méthode E :

On utilise une colonne Xterra MS C 18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, à 30°C, débit 0,4 ml/min.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : AcONH₄ 10 nM dans l'eau à pH 7 ;
- solvant B : acétonitrile.

Gradient :

Temps (minute)	% A	% B
0	100	0
20	10	90
30	10	90
35	100	0
40	100	0

PREPARATIONS

1. Préparations des composés de formule (VII).

Préparation 1.1

Acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique.

(VII) : R₃ = -CH₃ ; R₄ = H ; R₅ = 4-Br ; R₆ = H ; R₇ = H ; R₈ = 4-Cl ; R₉ = 2-Cl ; Z = -OH.

A) Sel de lithium du 4-(4-bromophényl)-3-méthyl-2-oxo-4-oxydobut-3-énoate d'éthyle.

On refroidit à -60°C une solution de 43 g du sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane dans 300 ml d'éther, ajoute, goutte à goutte, une solution de 50 g de 4-bromopropiophénone dans 500 ml d'éther et laisse sous agitation jusqu'à ce que la température remonte à -30°C. On ajoute ensuite 38 g d'oxalate de diéthyle et laisse 18 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 62 g du produit attendu.

B) 5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

A une solution de 30 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml d'acide acétique on ajoute 20 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine et chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans un mélange eau/glace, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄, évapore partiellement le solvant sous vide et essore le produit cristallisé formé. On obtient 33,4 g du produit attendu.

17

C) Acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 26 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH on ajoute 6,5 g de KOH puis 20 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans un mélange eau/glace contenant 10 ml d'HCl concentré, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 24 g du produit attendu.

Préparation 1.2

5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.

(VII) : $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$; $Z = -OCH_3$.

A) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique.

On prépare ce composé selon les méthodes opératoires décrites dans EP 0 656 354B.

B) 5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 30 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 500 ml de MeOH, on ajoute 3 g d'acide paratoluènesulfonique et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide de moitié le mélange réactionnel, essore le précipité formé, le lave au MeOH et le sèche. On obtient 30 g du produit attendu.

Préparation 1.3

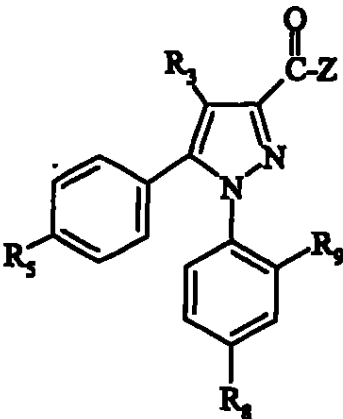
Acide 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique.

(VII) : $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$; $Z = -OH$.

On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits dans WO 00/46209.

En suivant les modes opératoires décrits dans les Préparations 1 ci-dessus, on prépare les composés de formule (VII) rassemblés dans le TABLEAU I ci-après.

TABLEAU I



(VII) : R₄ = H ;
R₅ = H ;
R₇ = H ;

Préparations	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Z
1.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl	-OH
1.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	-OCH ₃
1.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	-OH
1.4	-CH ₃	Cl	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.5	-CH ₃	F	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	-OCH ₂ CH ₃
1.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	-OCH ₂ CH ₃

2. Préparations des composés de formule (VI).

Préparation 2.1

[5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthanol.

(VI) : R₃ = -CH₃ ; R₄ = H ; R₅ = 4-Br ; R₆ = H ; R₇ = H ; R₈ = 4-Cl ; R₉ = 2-Cl.

On refroidit à -10°C un mélange de 24 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 200 ml de THF, ajoute 7,8 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, 5,38 ml de chloroformate d'éthyle et laisse 15 minutes sous agitation à -10°C. On ajoute ensuite, en une seule fois et à une température inférieure à -10°C, 6,3 g de borohydrure de sodium puis, goutte à goutte, 100 ml de MeOH et laisse 30 minutes sous agitation à 0°C. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 100 ml d'HCl à 10 %, concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (75/25 ; v/v). On obtient 22 g du produit attendu.

Préparation 2.2

[5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthanol.

(VI) : $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

On refroidit à $-5^{\circ}C$ une solution de 30 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 dans 500 ml de THF, ajoute, par petites portions et en maintenant la température entre $-5^{\circ}C$ et $0^{\circ}C$, 4,6 g d'hydruure d'aluminium et de lithium et laisse 1 heure sous agitation à TA. On refroidit le mélange réactionnel à $0^{\circ}C$, hydrolyse par ajout de 20 ml de NaOH 1N, filtre les minéraux, lave au THF et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore en partie le solvant sous vide. On essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 25 g du produit attendu.

Préparation 2.3

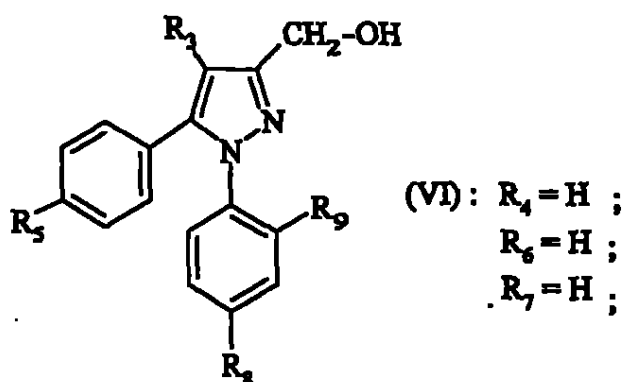
[5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthanol.

(VI) : $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

On refroidit à $-10^{\circ}C$ un mélange de 24,6 g du composé obtenu à la Préparation 1.3 dans 200 ml de THF, ajoute 7,8 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, 5,38 ml de chloroformiate d'éthyle et laisse 15 minutes sous agitation à $-10^{\circ}C$. On ajoute ensuite, en une seule fois et à une température inférieure à $-10^{\circ}C$, 6,3 g de borohydrure de sodium puis, goutte à goutte, 100 ml de MeOH. On hydrolyse à $0^{\circ}C$ le mélange réactionnel par ajout de 100 ml d'HCl à 10 % puis concentre sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique par 50 ml d'une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (60/40 ; v/v). On obtient 20 g du produit attendu.

En suivant les modes opératoires décrits dans les Préparations 2 ci-dessus, on prépare les composés de formule (VI) rassemblés dans le TABLEAU II ci-après.

TABLEAU II



Préparations	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉
2.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl
2.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl
2.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl
2.4	-CH ₃	Cl	H	Cl
2.5	-CH ₃	F	H	Cl
2.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl
2.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F
2.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl
2.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F

3. Préparations des composés de formule (IV)

Préparation 3.1

5-(4-Bromophényl)-3-(chlorométhyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole.

(IV) : R₃ = -CH₃ ; R₄ = H ; R₅ = 4-Br ; R₆ = H ; R₇ = H ; R₈ = 4-Cl ; R₉ = 2-Cl ; Y = Cl.

On refroidit à 0°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 20 g du composé obtenu à la Préparation 2.1 dans 250 ml de DCM, ajoute, par petites fractions et à une température inférieure à 5°C, 10,6 g de pentachlorure de phosphore et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel dans 150 ml d'un mélange eau/glace et laisse 10 minutes sous agitation. On extrait au DCM, lave la phase organique par une solution de NaHCO₃ à 5%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 24 g du produit attendu.

Préparation 3.2

3-(Chlorométhyl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazole.

(IV) : R₃ = -CH₃ ; R₄ = H ; R₅ = 4-Cl ; R₆ = H ; R₇ = H ; R₈ = 4-Cl ; R₉ = 2-Cl ; Y = Cl.

On refroidit à 0°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 25 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 dans 250 ml de DCM, ajoute, par petites fractions et à une température comprise entre 0°C et 5°C, 14,8 g de pentachlorure de phosphore et laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'eau et laisse 10 minutes sous agitation. Après décantation, on lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO₃, par une solution

saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 25 g du produit attendu sous forme de mousses.

Préparation 3.3

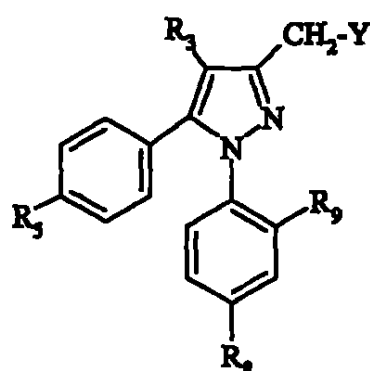
5 5-(4-Bromophényl)-3-(chlorométhyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazole.

(IV) : R₃ = -CH₂CH₃ ; R₄ = H ; R₅ = 4-Br ; R₆ = H ; R₇ = H ; R₈ = 4-Cl ; R₉ = 2-Cl ; Y = Cl.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à la Préparation 3.2 à partir de 9 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 dans 200 ml de DCM et 4,6 g de pentachlorure de phosphore. On obtient 9,4 g du produit attendu.

En suivant les modes opératoires décrits dans les Préparations 3 ci-dessus, on prépare les composés de formule (IV) rassemblés dans le TABLEAU III ci-après.

TABLEAU III



(IV) : R₄ = H ;
R₆ = H ;
R₇ = H ;

Préparations	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Y
3.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl
3.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl
3.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl
3.4	-CH ₃	Cl	H	Cl	Cl
3.5	-CH ₃	F	H	Cl	Cl
3.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	Cl
3.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	Cl
3.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	Cl
3.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	Cl

4. Préparations des composés de formule (II).

Préparation 4.1

35 Chlorhydrate de [[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]amine.

(II), HCl : $R_2 = H$; $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

5 A une solution de 20 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 dans 200 ml de chloroforme, on ajoute 7 g d'hexaméthylènetétramine et laisse 5 jours sous agitation à TA. On ajoute ensuite 50 ml d'éther, essore le précipité formé et le sèche. On reprend le précipité dans 50 ml d'EtOH, ajoute 15 ml d'HCl concentré et chauffe à 50°C pendant 5 heures. On filtre l'insoluble blanc et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique par 50 ml de NaOH 5N, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu par une solution d'éther chlorhydrique 2N, essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 14,37 g du produit attendu.

Préparation 4.2

Chlorhydrate de [[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]amine.

15 (II), HCl : $R_2 = H$; $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à la Préparation 4.1 à partir de 25 g du composé obtenu à la Préparation 3.2 dans 150 ml de chloroforme, 9 g d'hexaméthylènetétramine, 100 ml d'éther, 250 ml d'EtOH et 30 ml d'HCl concentré. On obtient 24 g du produit attendu.

Préparation 4.3

Chlorhydrate de [[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]amine.

25 (II), HCl : $R_2 = H$; $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

A une solution de 9 g du composé obtenu à la Préparation 3.3 dans 100 ml de chloroforme on ajoute 2,9 g d'hexaméthylènetétramine et laisse 10 jours sous agitation à TA. On ajoute ensuite 50 ml d'éther, laisse 10 minutes sous agitation, concentre de moitié sous vide le mélange réactionnel, rajoute 50 ml d'éther et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans 50 ml d'EtOH, ajoute 15 ml d'HCl concentré et chauffe à reflux pendant 2 heures. On filtre l'insoluble blanc et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par 20 ml de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu par une solution d'éther chlorhydrique 2N et essore le précipité formé. On obtient 8,5 g du produit attendu.

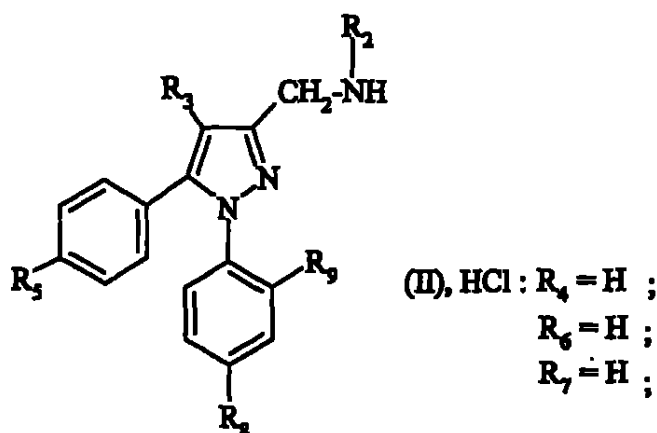
20

En suivant les modes opératoires décrits dans les Préparations 4 ci-dessus, on prépare les composés de formule (II) rassemblés dans le TABLEAU IV ci-après.

TABLEAU IV

5

10



15

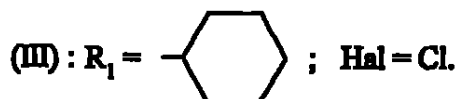
20

Préparations	R_2	R_3	R_5	R_8	R_9
4.1	H	-CH ₃	Br	Cl	Cl
4.2	H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl
4.3	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl
4.4	H	-CH ₃	Cl	H	Cl
4.5	H	-CH ₃	F	H	Cl
4.6	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl
4.7	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F
4.8	H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl
4.9	H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F

25

5. Préparations des composés de formule (III).

Chlorure de cyclohexanesulfonyle.



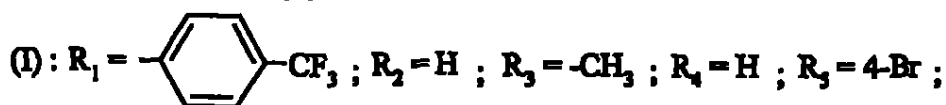
30

On refroidit à 0°C un mélange de 25 g de cyclohexanethiol dans 83 ml d'acide acétique et 4 ml d'eau, puis fait barboter pendant 3 heures du chlore gazeux jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait trois fois à l'éther, lave deux fois les phases organiques jointes à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On distille le résidu sous une pression de 4 Pa et obtient 13,3 g du produit attendu, Eb = 154°C.

35

EXEMPLE 1 : Composé N° 8

N-[[5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide.



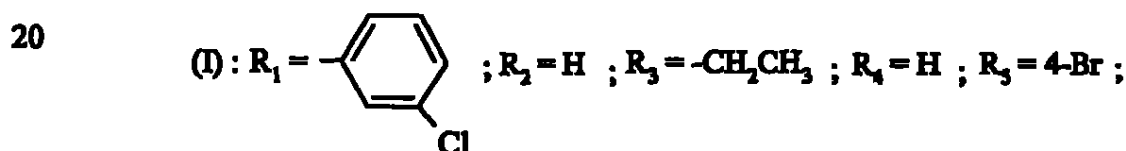
5 $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

A une solution de 0,7 g du composé obtenu à la Préparation 4.1 dans 20 ml de DCM on ajoute 0,42 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,39 g de chlorure de 4-(trifluorométhyl)benzènesulfonyl et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute 10 ml d'eau et laisse 10 minutes sous agitation. Après décantation, on lave la phase organique deux fois par une solution saturée de $NaHCO_3$, deux fois par une solution tampon pH = 2, deux fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On cristallise le produit obtenu dans un mélange cyclohexane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 0,75 g du produit attendu, F = 195°C.

15 RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm) : 1,95 : s : 3H ; 4,15 : s : 2H ; 7,0 : d : 2H ; 7,2-8,1 : m : 9H ; 8,5 : s : 1H.

EXEMPLE 2 : Composé N° 28

N-[[5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chlorobenzènesulfonamide.



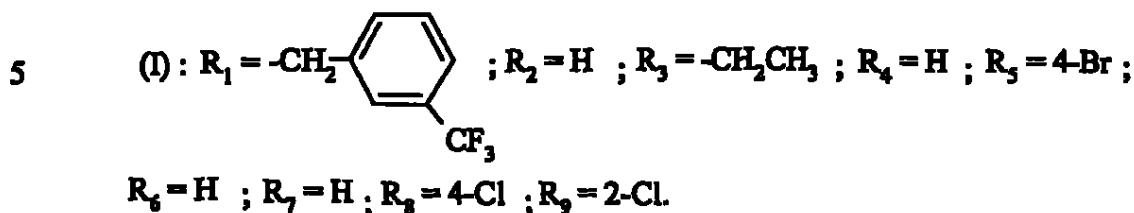
25 $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

A une solution de 0,7 g du composé obtenu à la Préparation 4.3 dans 30 ml de DCM, on ajoute 0,4 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,32 g de chlorure de 3-chlorobenzènesulfonyl et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique deux fois par une solution saturée de $NaHCO_3$, deux fois par une solution tampon pH = 2, deux fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (75/25 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans 1,5 ml d'AcOEt, ajoute du cyclohexane, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 0,31 g du produit attendu, F = 169°C.

35 RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm) : 1,0 : t : 3H ; 2,4 : q : 2H ; 4,15 : s : 2H ; 7,0 : d : 2H ; 7,2-7,9 : m : 9H ; 8,4 : s : 1H.

EXEMPLE 3 : Composé N° 42

N-[[5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide.

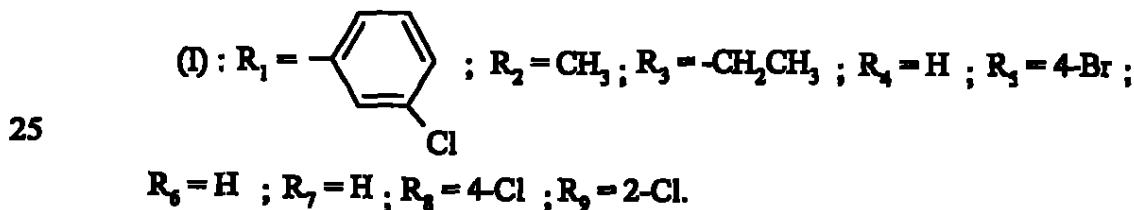


10 A une solution de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 4.3 dans 25 ml de DCM, on ajoute 0,3 ml de triéthylamine puis 0,28 g de chlorure de [3-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant
 15 sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (85/15 ; v/v). On obtient 0,3 g du composé attendu, F = 108°C.

RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm) : 1,03 : t : 3H ; 2,5 : mt : 2H ; 4,23 : d : 2H ; 4,5 : s : 2H ; 7,13 : d : 2H ; 7,4-7,75 : m : 9H ; 7,80 : t : 1H.

20 EXEMPLE 4 : Composé N° 73

N-[[5-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chloro-N-méthylbenzènesulfonamide.



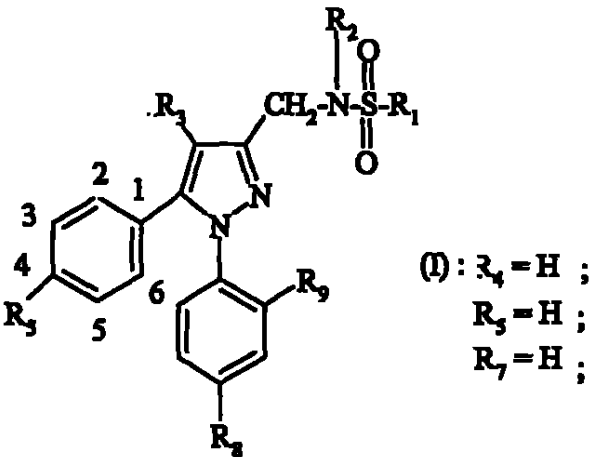
A un mélange de 0,41 g du composé N° 28 et 0,1 g de K_2CO_3 dans 34 ml de DMF on ajoute 0,05 ml d'iodure de méthyle puis chauffe à reflux pendant 2 heures et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide,
 30 reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (80/20 ; v/v). On obtient 0,263 g du composé attendu après séchage sous vide, F = 78°C.
 35

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

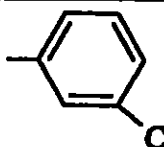
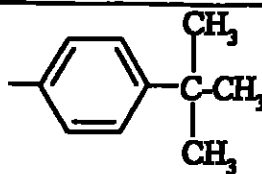
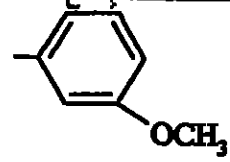
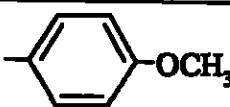
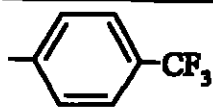
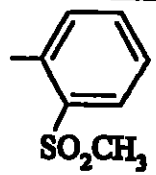
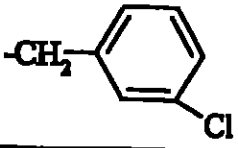
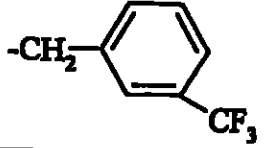
- dans la colonne "sel", "-" représente un composé sous forme de base libre, alors que "HCl" représente un composé sous forme de chlorhydrate ;

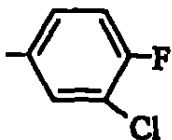
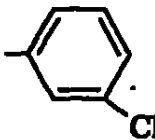
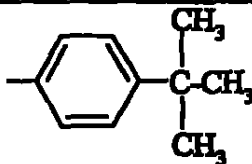
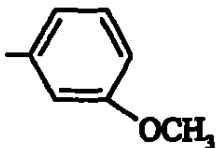
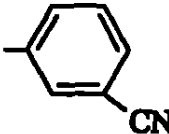
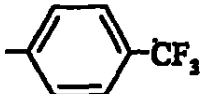
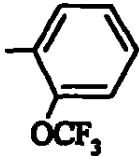
- dans la colonne, "méthode" représente une des méthodes d'analyse utilisée pour déterminer le pic moléculaire MH⁺ et le temps de rétention telle que décrit précédemment.

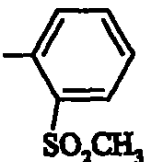
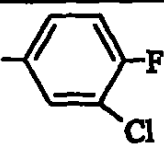
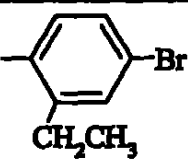
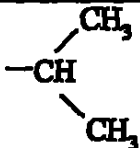
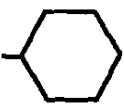
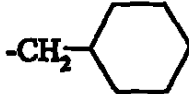
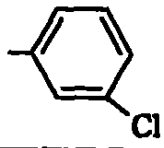
TABLEAU 1

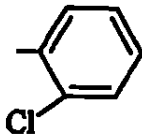
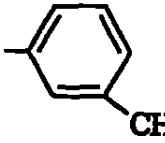
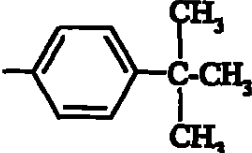
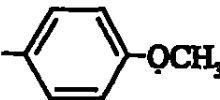
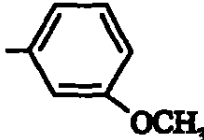
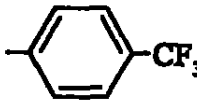
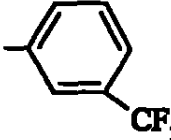
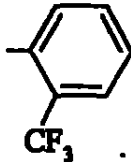
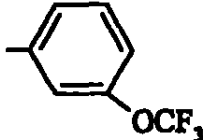


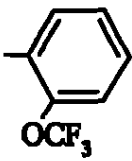
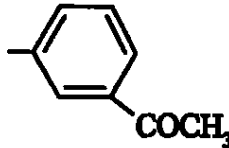
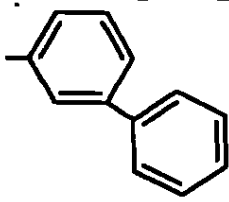
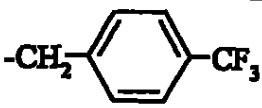
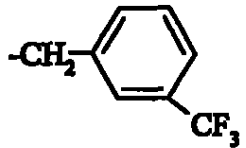
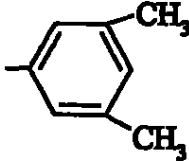
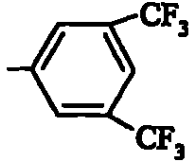
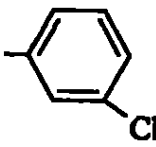
Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
1 (a)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 530,36 ; 2,33 (méthode A)
2 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 98 ; -
3 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 145 ; -

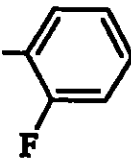
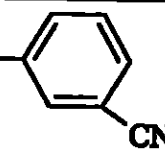
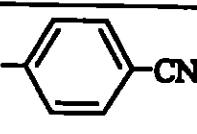
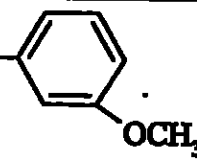
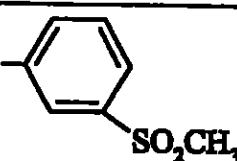
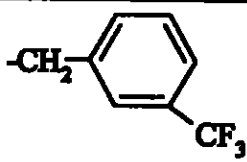
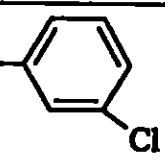
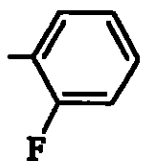
	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	4		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 584,32 ; 2,41 (méthode A)
10	5 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 606,05 ; 2,31 (méthode A)
15	6 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 579,97 ; 2,21 (méthode A)
20	7 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95 ; -
20	8		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 195 ; -
25	9 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 672,93 ; 2,21 (méthode A)
30	10 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95 ; -
30	11 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 96 ; -

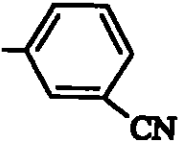
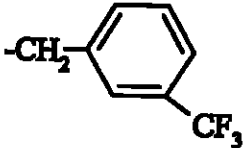
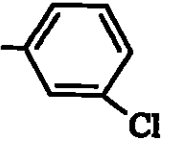
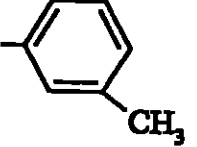
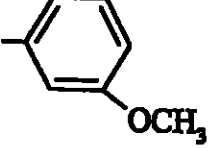
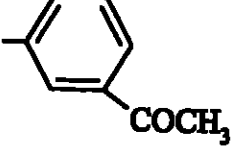
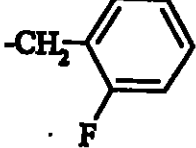
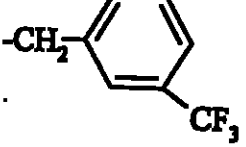
Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
12 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 602,29 ; 2,43 (méthode A)
13 (b)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 486,42 ; 2,30 (méthode A)
14 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 540,36 ; 2,39 (méthode A)
15 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- 115 ; -
16 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 536,06 ; 2,20 (méthode A)
17 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 531,02 ; 2,16 (méthode A)
18 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- 189 ; -
19 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 590,01 ; 2,25 (méthode A)

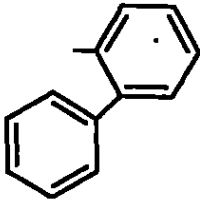
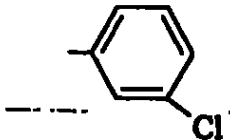
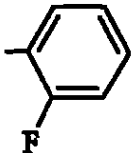
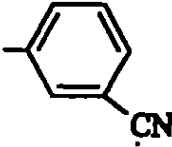
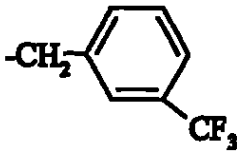
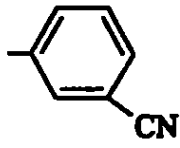
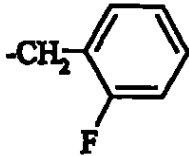
	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	20 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl
10	21 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 558,4 ; 2,41 (méthode A)
15	22 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 611,96 ; 2,33 (méthode A)
20	23 (c)	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 125 ; -
20	24 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 157 ; -
25	25 (c)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 65 ; -
30	26 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 98 ; -
30	27 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 72 ; -
35	28 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 169 ; -

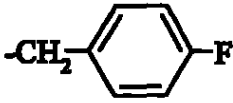
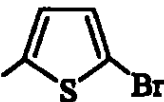
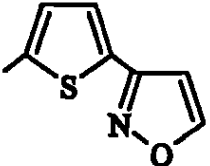
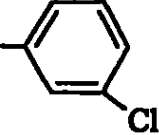
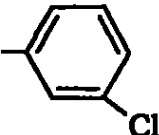
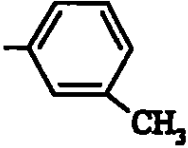
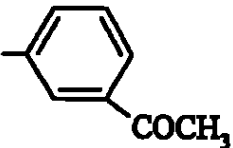
	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F [°] C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	29 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 135 ; -
10	30 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 165 ; -
15	31 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 82 ; -
	32 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 121 ; -
20	33 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 131 ; -
	34 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 65 ; -
25	35 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95 ; -
30	36 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 168 ; -
35	37 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 75 ; -

	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	38 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 145 ; -
10	39 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 88 ; -
15	40 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 183 ; -
20	41 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 87 ; -
20	42 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 108 ; -
25	43 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 153 ; -
30	44 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 105 ;
35	45 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 506 ; 10,9 (méthode B)

	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	46 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 490 ; 10,4 (méthode B)
10	47 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 497 ; 10,2 (méthode B)
15	48 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 172 ; 497 ; 10,19 (méthode B)
20	49 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 151 ; 502 ; 10,5 (méthode B)
25	50 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 110 ; 550 ; 9,77 (méthode B)
30	51 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 554 ; 11,1 (méthode B)
35	52 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 70 ; 490 ; 10,4 (méthode B)
	53 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 147 ; 474 ; 9,9 (méthode B)

	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	54 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 80 ; 481 ; 9,7 (méthode B)
10	55 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 66 ; 538 ; 10,6 (méthode B)
15	56 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 73 ; 502 ; 10,1 (méthode B)
20	57 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 66 ; 482 ; 10 (méthode B)
25	58 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 65 ; 498 ; 9,7 (méthode B)
30	59 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 89 ; 510 ; 9,3 (méthode B)
35	60 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 64 ; 500 ; 9,8 (méthode B)
	61 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 61 ; 550 ; 10,3 (méthode B)

	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5	62 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 140 ; 544 ; 10,6 (méthode D)
10	63 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- - 486 ; 9,9 (méthode B)
15	64 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 225 ; 470 ; 9,4 (méthode B)
20	65 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 114 ; 477 ; 9,3 (méthode B)
25	66 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 60 ; 534 ; 10,3 (méthode B)
	67 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 108 ; 573 ; 11 (méthode B)
30	68 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 69 ; 596 ; 11,6 (méthode B)

	Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F°C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5								
	69 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 76 ; 596 ; 11,3 (méthode B)
10	70 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 143 ; 648 ; 18,9 (méthode E)
15	71 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 143 ; 648 ; 18,9 (méthode B)
20	72		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 78 ; 612 ; 12,8 (méthode B)
25	73 (h)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 173 ; 536 ; 10,8 (méthode B)
30	74 (h)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 155 ; 516 ; 10,6 (méthode B)
	75 (h)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 118 ; 544 ; 10 (méthode B)

Composés N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sel ; F ^o C ; MH ⁺ ; tr (méthode)
5 76 (h)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 78 ; 584 ; 11 (méthode B)
10 77 (h)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 80 ; 578 ; 11,5 (méthode B)
15 78 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- - 504 ; 10,1 (méthode B)
20 79 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- - 488 ; 9,6 (méthode B)
25 80 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- 69 552 ; 10,41 (méthode B)

(a) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.1 et du composé de formule (III) correspondant.

(b) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.2 et du composé de formule (III) correspondant.

(c) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.3 et du composé de formule (III) correspondant.

(d) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.4 et du composé de formule (III) correspondant.

(e) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.5 et du composé de formule (III) correspondant.

(f) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.6 et du composé de formule (III) correspondant.

(g) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.7 et du composé de formule (III) correspondant.

5 (h) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.8 et du composé de formule (III) correspondant.

(i) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 4.9 et du composé de formule (III) correspondant.

10 Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* ($IC_{50} \leq 5.10^{-7}M$) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB_1 , dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

15 La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

20 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat ou un hydrate du composé de formule (I).

25 Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB_1 .

30 Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des troubles psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

35

5 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyakinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

10 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de

15 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

20 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires. De plus, les composés

25 de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de la stéatose

30 hépatique, de la stéato-hépatite, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des

35 accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la

chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement de l'ostéoporose.

5 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité ; pour le traitement des déficits mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

10 Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention.
15 Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un solvat ou hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode
20 d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif
25 de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par
30 voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application
35 topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	Composé selon l'invention	:	50,0 mg
	Mannitol	:	223,75 mg
5	Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
	Amidon de maïs	:	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

10 Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

15 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

20

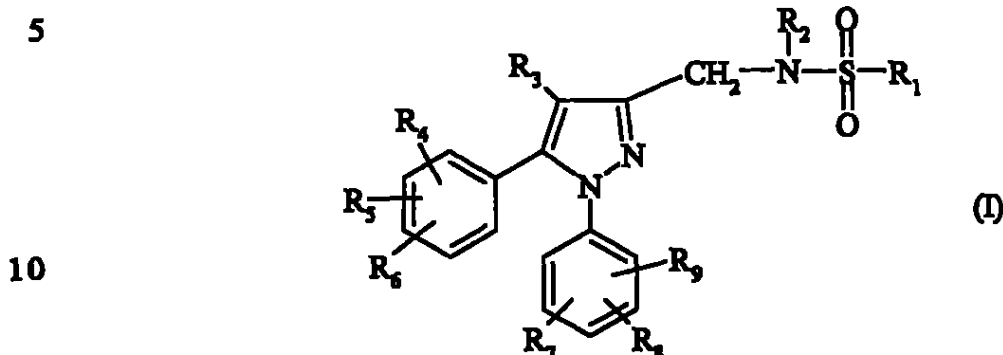
25

30

35

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

15 R₁ représente

- . un (C₁-C₆)alkyle ;
- . un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₃)alkyle ;
- . un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₃)alkyle ;
- . un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₃)alkylcarbonyle, un phényle ;
- 20 . un benzyle non substitué ou mono- ou disubstitué par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₃)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- . un thiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ou par un isoxazolyle ;
- 30 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ;
- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un (C₁-C₅)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
- 35 - n représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

- R₁ représente

5 . un éthyle, un isopropyle, un n-butyle ;

. un cyclohexyle ;

. un cyclohexylméthyle ;

10 . un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-chloro-4-fluorophényle, un 4-bromo-2-éthylphényle, un 3-méthylphényle, un 4-*tert*-butylphényle, un 3,5-diméthylphényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-cyanophényle, un 4-cyanophényle, un 2-(trifluorométhyl)phényle, un 3-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, un 2-trifluorométhoxyphényle, un 3-(trifluorométhoxy)phényle, un 2-(méthylsulfonyl)phényle, un 3-(méthylsulfonyl)phényle, un 3-acétylphényle, un 3-biphényle, un 2-biphényle ;

15 . un 3-chlorobenzyle, un 2-fluorobenzyle, un 4-fluorobenzyle, un 3-(trifluorométhyl)benzyle, un 4-(trifluorométhyl)benzyle ;

. un 5-bromo-2-thiényl ; un 5-isoxazol-3-yl-2-thiényl ;

20 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;

- R₃ représente un méthyle ou un éthyle ;

- R₄ représente un atome d'hydrogène ;

- R₅ est en position -4- du phényle et représente un atome de brome, de chlore, de fluor ou un méthoxy ;

25 - R₆ représente un atome d'hydrogène ;

- R₇ représente un atome d'hydrogène ;

- R₈ est en position -4- du phényle et représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor ;

- R₉ est en position -2- du phényle et représente un atome de chlore ou de fluor ;

30 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]butane-1-sulfonamide ;

35 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]cyclohexanesulfonamide ;

- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]cyclohexylméthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chlorobenzènesulfonamide ;
- 5 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-*tert*-butylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-méthoxybenzènesulfonamide ;
- 10 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonamide ;
- 15 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-(3-chlorophényl)méthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide ;
- 20 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chloro-4-fluorobenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-butane-1-sulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 25 - 4-*tert*-butyl-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- 30 - N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(trifluorométhoxy)benzènesulfonamide ;
- 35 - N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonamide ;

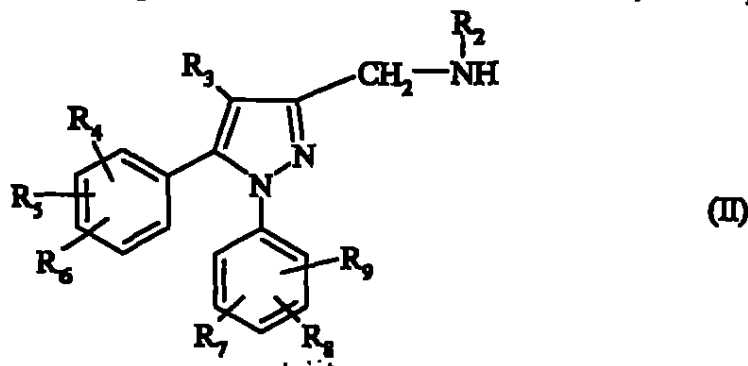
- 3-chloro-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-fluorobenzènesulfonamide ;
- 4-bromo-N-[[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-éthylbenzènesulfonamide ;
- 5 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]éthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]propane-2-sulfonamide ;
- 10 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]butane-1-sulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]cyclohexanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-cyclohexylméthanesulfonamide ;
- 15 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-chlorobenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-chlorobenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthylbenzènesulfonamide ;
- 20 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-*tert*-butylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-méthoxybenzènesulfonamide ;
- 25 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- 30 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(trifluorométhoxy)benzènesulfonamide ;
- 35 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-(trifluorométhoxy)benzènesulfonamide ;

- 3-acétyl-N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]biphényl-3-sulfonamide ;
- 5 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide ;
- 10 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,5-diméthylbenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,5-bis(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 15 - N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-fluorobenzènesulfonamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- 20 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthoxybenzènesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- 25 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-(2-fluorophényl)méthanesulfonamide ;
- N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-(4-fluorophényl)méthanesulfonamide ;
- 5-bromo-N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]thiophène-2-sulfonamide ;
- 30 - N-[[5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-5-isoxazol-3-ylthiophène-2-sulfonamide ;
- 3-chloro-N-[[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]benzènesulfonamide ;
- 35 - N-[[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-méthylbenzènesulfonamide ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

on fait réagir, en présence d'une base et dans un solvant, un composé de formule :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un halogénure de sulfonyle de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène.

5. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación Internacional
11 Agosto 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Número de publicación Internacional
WO 2005/073197 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 231/12, A81K
31/415, A81P 25/00, C07D 408/12, 413/14
- (21) Número de solicitud Internacional:
PCT/FR2005/000031
- (22) Fecha de presentación Internacional:
7 Enero 2005 (07.01.2005)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0400257 12 Enero 2004 (12.01.2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): BARTH, Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680

Saint Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR). MARTINEZ, Serge [FR/FR]; 4, rue Raoul, F-34000 Montpellier (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue de Fontardes, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

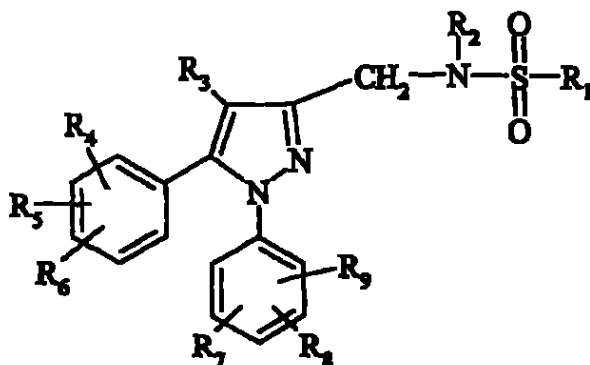
(74) Agente: TSITINI-SOULEAU, Marie; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, FR-75013 Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH,

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADO DE N-[(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL]SULFONAMIDA CON AFINIDAD POR LOS RECEPTORES CB1



(I)

(57) Resumen: La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I): procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica en la que R₁ representa alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces, cicloalquilmetilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces, fenilo no sustituido o sustituido, bencilo no sustituido o mono o disustituido, tienilo no sustituido o sustituido, R₂ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₃), R₃ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₆), R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉

representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₃), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk; n representa 0, 1 ó 2; Alk representa alquilo(C₁-C₄). Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

WO 2005/073197 A1

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín
PCT.*

Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

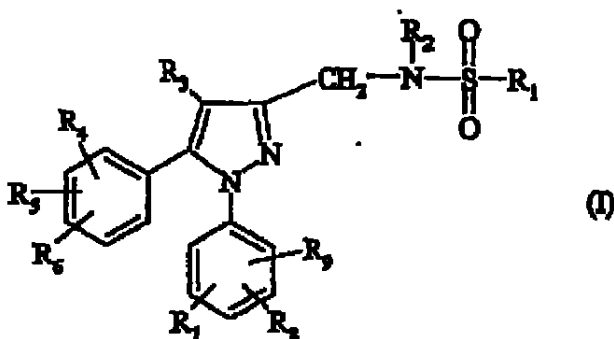
DERIVADOS DE N-(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL) SULFONAMIDA CON
AFINIDAD POR LOS RECEPTORES CB₁

La presente invención tiene por objeto los derivados de N-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)metil]sulfonamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 Los derivados del difenilpirazol, que presentan afinidad por los receptores CB₁ de los cannabinoides han sido descritos principalmente en las patentes EP 0 576 357, EP 0 656 354 y EEUU 5 624 941.

Ahora hemos descubierto derivados nuevos de N-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)metil]sulfonamida que presentan propiedades antagonistas de los receptores CB₁ de
10 los cannabinoides.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:

- R₁ representa

- 15
 - alquilo(C₁-C₈);
 - cicloalquilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₃);
 - cicloalquilmetilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbociclo con alquilo(C₁-C₃);
- 20
 - fenilo no sustituido o mono, di o trisustituido con un sustituyente elegido de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃), ciano, radical trifluorometilo, radical trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₃) o fenilo;
- 25
 - bencilo no sustituido o mono o disustituido con un sustituyente elegido de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) o radical trifluorometilo;
 - tienilo no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o con un isoxazolilo;

- R₂ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);
- R₃ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₅);
- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₅), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;
- n representa 0, 1 ó 2;
- Alk representa alquilo(C₁-C₄).

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o sales de adición de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables desde un punto de vista farmacéutico aunque las sales de otros ácidos útiles para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

Por átomo de halógeno se entiende un átomo de bromo, cloro, flúor o yodo.

Por alquilo(C₁-C₃) o respectivamente alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₅), alquilo(C₁-C₆) o alquilo(C₁-C₇), se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono o respectivamente de uno a cuatro átomos de carbono, de uno a cinco átomos de carbono, de uno a seis átomos de carbono o de uno a siete átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo o heptilo.

Por alcoxi(C₁-C₃) o respectivamente alcoxi(C₁-C₅), se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono o respectivamente de uno a cinco átomos de carbono, tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, pentoxi o isopentoxi.

Por cicloalquilo(C₃-C₇) se entiende un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, tal como el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Entre los compuestos de fórmula (I), objeto de la invención, se pueden citar los compuestos preferidos que se definen como sigue:

- R₁ representa
 - etilo, isopropilo o n-butilo;
 - 5 • ciclohexilo;
 - ciclohexilmetilo;
 - 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-(metilsulfonyl)fenilo, 3-(metilsulfonyl)fenilo, 3-acetilfenilo, 3-bifenilo ó 2-bifenilo;
 - 10 • 3-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-(trifluorometil)bencilo ó 4-(trifluorometil)bencilo;
 - 15 • 5-bromo-2-tienilo ó 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;
- y/o R₂ representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- y/o R₃ representa metilo o etilo;
- y/o R₄ representa un átomo de hidrógeno;
- y/o R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, cloro, flúor o metoxi;
- 20 - y/o R₆ representa un átomo de hidrógeno;
- y/o R₇ representa un átomo de hidrógeno;
- y/o R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro o átomo de flúor;
- 25 - y/o R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o flúor, en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.

Entre estos últimos compuestos preferidos, se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en los cuales:

- 30 - R₁ representa
 - etilo, isopropilo o n-butilo;
 - ciclohexilo;
 - ciclohexilmetilo;
 - 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo,
 - 35 2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo,

- 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 3-(metilsulfonil)fenilo, 3-acetilfenilo, 3-bifenilo ó 2-bifenilo;
- 5 • 3-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-(trifluorometil)bencilo ó 4-(trifluorometil)bencilo;
- 5-bromo-2-tienilo ó 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- R₃ representa metilo o etilo;
- 10 - R₄ representa un átomo de hidrógeno;
- R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, cloro, flúor o metoxi;
- R₆ representa un átomo de hidrógeno;
- R₇ representa un átomo de hidrógeno;
- 15 - R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro o átomo de flúor;
- R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o flúor; en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.
- 20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexilmetanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;
- 30 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-terc-butilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-
- 35 metoxibencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cloro-4-10 fluorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-butano-1-sulfonamida;
- 3-cloro-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- 15 - 4-terc-butil-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-20 cianobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-fluorobencenosulfonamida;
- 4-bromo-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-30 2-etilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-etanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]propano-2-sulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-ciclohexilmetanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-10 clorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-terc-15 butilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-20 (trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 3-acetil-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-30 il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]bifenil-3-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-
10 fluorobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- 15 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(2-
20 fluorofenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(4-fluorofenil)metanosulfonamida;
- 5-bromo-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]tiofen-2-sulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-5-isoxazol-3-iltiofen-2-sulfonamida;
- 3-cloro-N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-
30 metilbencenosulfonamida;

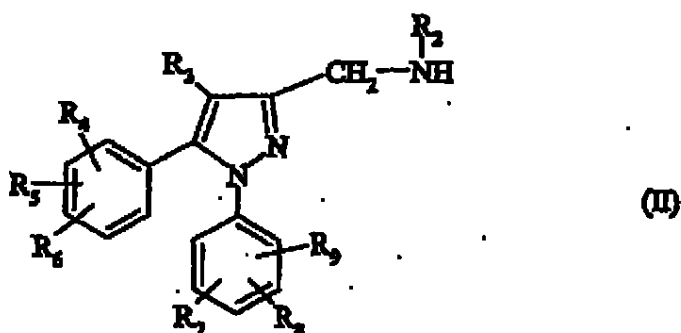
en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.

En lo que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una
35 síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los

ejemplos de grupos protectores así como los métodos de protección y de desprotección aparecen en "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1991.

Se entiende por grupo saliente, en lo que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula mediante la rotura de un enlace heterolítico, con la salida de un par electrónico. Este grupo puede ser reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, triflato, acetato, etc. Los ejemplos de grupos salientes así como las referencias para su preparación aparecen en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según un proceso que se caracteriza porque: se hace reaccionar, en presencia de una base y en un disolvente, un compuesto de fórmula:



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



en la que R_1 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

Opcionalmente, se transforma el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales de adición de ácido.

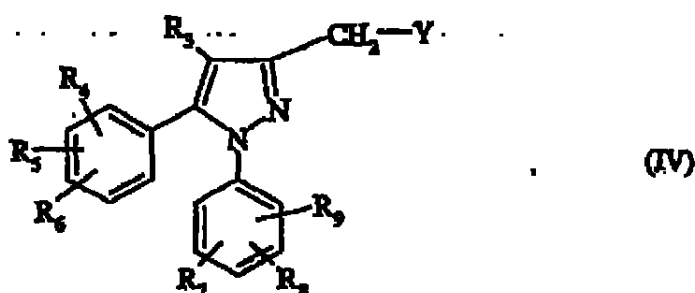
La reacción se realiza en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de

reflujo del disolvente. La reacción se realiza preferentemente utilizando un compuesto de fórmula (III) en la que Hal representa un átomo de cloro.

Según otra variante del proceso se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 representa alquilo (C_1-C_3) por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que $R_2 = H$ con un halogenuro de alquilo (C_1-C_3) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos de esta manera pueden separarse posteriormente del medio de reacción y purificarse según los métodos clásicos, por ejemplo, por cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



en la que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) e Y representa un grupo saliente tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, preferentemente un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo activado tal como un grupo metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato o triflato, con un compuesto de fórmula:



en la que R_2 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

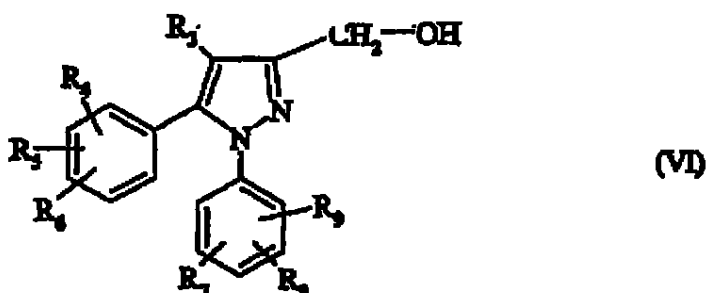
La reacción se realiza en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, tolueno o propan-2-ol, y en presencia o en ausencia de una base. Cuando se utiliza una base, ésta se elige entre las bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según una variante, también se puede preparar un compuesto de fórmula (II) en la que $R_2 = H$ por reacción de un compuesto de fórmula (IV) en la que $Y = Cl$ con 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1^{3,7}]decano (o hexametilentetramina) seguido de una hidrólisis mediante un ácido fuerte tal como el ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía, o pueden prepararse según los métodos que están descritos tales como en J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008; J. Med. Chem., 1977, 20(10), 1235-1239; EP0469 884; WO95/18105.

5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por halogenación de los ácidos sulfónicos correspondientes o de sus sales, por ejemplo, de sus sales de sodio o potasio. La reacción se realiza en presencia de un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, sin disolvente o en un disolvente tal
10 como un hidrocarburo halogenado o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre -10°C y 200°C .

Los compuestos de fórmula (IV) se preparan a partir de los compuestos de fórmula:



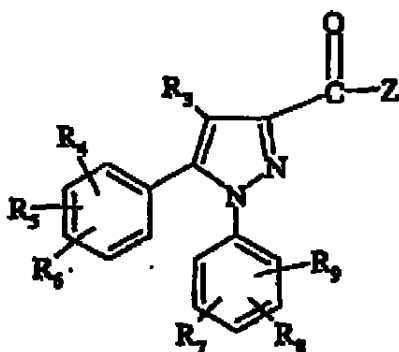
en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son tales como se han definido para un
15 compuesto de fórmula (I), según los métodos clásicos citados anteriormente.

Así, por ejemplo, cuando en un compuesto de fórmula (IV) Y representa un átomo de halógeno, se trata un compuesto de fórmula (VI) con un agente de halogenación tal como PCl_5 , PBr_3 , HBr o BBr_3 , en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

20 Cuando, en un compuesto de fórmula (IV), Y representa un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato o trifluorometanosulfonato, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un cloruro de sulfonilo de fórmula $\text{X-SO}_2\text{-Cl}$ en la que X representa metilo, fenilo, p-tolilo o trifluorometilo. La reacción se realiza en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente
25 tal como diclorometano o tolueno y a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos.

Los compuestos de fórmula (VI) se preparan mediante una reacción de reducción de los compuestos de fórmula:



(VII)

en la que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un hidroxilo o alcoxi(C₁-C₂).

La reacción se realiza en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y de litio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente. Cuando se reduce un compuesto de fórmula (VII) en la que Z = OH, el ácido puede activarse previamente por reacción con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos y se preparan según los métodos conocidos tales como los descritos en EP 0656 354, EP 0576 357 o en WO 00/46209.

Los EJEMPLOS siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados corresponden a los mostrados en la TABLA V siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

DIPEA: diisopropiletilamina

TFA: ácido trifluoroacético

Éter clorhídrico 2N: disolución 2N de ácido clorhídrico en éter dietílico

F: punto de fusión

TA: temperatura ambiente

Eb: temperatura de ebullición

CLHP: cromatografía líquida de alta resolución

Sílice H: gel de sílice 60 H comercializado por Merck (DARMSTAD)

Disolución tampón pH = 2: disolución de 16,66 g de KHSO_4 y 32,32 g de K_2SO_4 en 1 litro de agua.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registran a 200 MHz en $\text{DMSO}-d_6$. Para la interpretación de los espectros, se utilizan las abreviaturas siguientes: s: singlete, d: doblete, t: triplete, m: masivo, mt: multiplete, se: singlete ancho.

Los compuestos según la invención se analizan por acoplamiento LC/UV/MS (cromatografía líquida/detección UV/espectrometría de masas). Se mide el pico molecular (MH^+) y el tiempo de retención (t_r) en minutos.

El aparato utilizado, comercializado por Agilent, está compuesto por un cromatógrafo HP 1100 equipado con un detector de red de diodos Agilent y un espectrómetro de masas cuadrupolo MSD Quad.

Método A:

Se utiliza una columna Xterra Waters® MS C18, comercializada por Waters, de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm , a temperatura ambiente, flujo 1 ml/minuto.

El eluyente tiene la composición siguiente:

- disolvente A: 0,025% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua;
- disolvente B: 0,025% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente: El porcentaje del disolvente B varía de 0 a 100% en 2 minutos con un plató a 100% de B durante 1 minuto.

La detección UV se realiza entre 210 nm y 400 nm y la detección de masas en modo de ionización química a presión atmosférica.

Método B:

Se utiliza una columna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , a 30°C, flujo 0,4 ml/minuto.

El eluyente tiene la composición siguiente:

- disolvente A: 0,005% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua a pH 3,15;
- disolvente B: 0,005% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
10	10	90

15	10	90
16	100	0
20	100	0

La detección UV se realiza a $\lambda = 210\text{ nm}$ y la detección de masas se realiza en modo electropulverización (ESI) positiva.

Método C:

Se utiliza una columna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , a 30°C, flujo 0,4 ml/minuto.

El eluyente tiene la composición siguiente:

- disolvente A: 0,005% de TFA en agua a pH 3,15;
- disolvente B: 0,005% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
20	10	90
30	10	90
35	100	0
40	100	0

La detección UV se realiza a $\lambda = 210\text{ nm}$ y la detección de masas se realiza en modo electropulverización (ESI) positiva.

Método D:

Se utiliza una columna Xterra MS C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , a 30°C, flujo 0,4 ml/minuto.

El eluyente tiene la composición siguiente:

- disolvente A: acetato de amonio (AcONH_4) 10 mM en agua a pH 7;
- disolvente B: acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

La detección UV se realiza a $\lambda = 220$ nm y la detección de masas se realiza en modo electropulverización (ESI) positiva.

Método E:

Se utiliza una columna Xterra MS C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, a 30°C, flujo 0,4
5 ml/minuto.

El eluyente tiene la composición siguiente:

- disolvente A: AcONH₄ 10 mM en agua a pH 7;
- disolvente B: acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
20	10	90
30	10	90
35	100	0
40	100	0

10 PREPARACIONES

1. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VII).

Preparación 1.1

Ácido 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

(VII): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Z = -
15 OH.

A) Sal de litio de 4-(4-bromofenil)-3-metil-2-oxo-4-oxidobut-3-enoato de etilo.

Se enfría a -60°C una disolución de 43 g de sal de litio de hexametildisilazano en 300 ml de éter, y se añade, gota a gota, una disolución de 50 g de 4-bromopropiofenona en 500 ml de éter y se deja con agitación hasta que la temperatura
20 alcanza -30°C. A continuación se añaden 38 g de oxalato de dietilo y se deja 18 horas con agitación dejando que la temperatura alcance la TA. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con éter y se seca en vacío. Se obtienen 62 g del producto esperado.

B) 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo.

25 A una disolución de 30 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 150 ml de ácido acético se añaden 20 g de clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina y se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla agua/hielo, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se evapora parcialmente el

disolvente en vacío y se filtra con succión el producto cristalino formado. Se obtienen 33,4 g del producto esperado.

C) Ácido 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

5 A una disolución de 26 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH se añaden 6,5 g de KOH y 20 ml de agua y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla agua/hielo que contiene 10 ml de HCl concentrado, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca en vacío. Se obtienen 24 g del producto esperado.

10 Preparación 1.2

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

(VII): $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$; $Z = -OCH_3$.

A) Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

15 Se prepara este compuesto según los métodos operativos descritos en EP 0 658 354B.

B) 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

A una disolución de 30 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 500 ml de MeOH, se añaden 3 g de ácido paratoluensulfónico y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se concentra en vacío hasta la mitad de la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con MeOH y se seca. Se obtienen 30 g del producto esperado.

Preparación 1.3

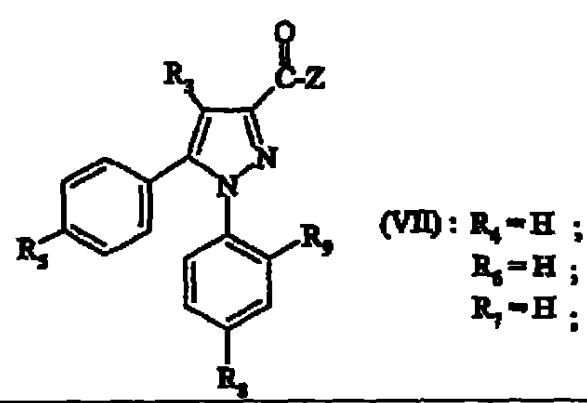
Ácido 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico.

25 (VII): $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$; $Z = -OH$.

Se prepara este compuesto según los modos operativos descritos en WO 00/46209.

30 Siguiendo los modos operativos descritos en las Preparaciones 1 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (VII) reunidos en la TABLA I siguiente.

TABLA I



Preparaciones	R_3	R_5	R_4	R_7	Z
1.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl	-OH
1.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	-OCH ₃
1.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	-OH
1.4	-CH ₃	Cl	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.5	-CH ₃	F	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	-OCH ₂ CH ₃
1.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	-OCH ₂ CH ₃

2. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VI).

Preparación 2.1

[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol.

5 (VI): $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

Se enfría a -10°C una mezcla de 24 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 en 200 ml de THF, se añaden 7,8 ml de trietilamina y, gota a gota, 5,38 ml de cloroformiato de etilo y se deja 15 minutos con agitación a -10°C. A continuación, se añaden de una sola vez y a una temperatura inferior a -10°C, 6,3 g de borohidruro de sodio y, gota a gota, 100 ml de MeOH y se deja 30 minutos con agitación a 0°C. Se hidroliza la mezcla de reacción mediante la adición de 100 ml de HCl al 10%, se concentra en vacío, se resuspende el resto con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (75/25; v/v). Se obtienen 22 g del producto esperado.

Preparación 2.2

[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metanol.

(VI): $R_3 = -CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

Se enfría a $-5^{\circ}C$ una disolución de 30 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2 en 500 ml de THF y se añaden en pequeñas partes y manteniendo la temperatura entre $-5^{\circ}C$ y $0^{\circ}C$, 4,6 g de hidruro de aluminio y litio y se deja 1 hora con agitación a TA. Se enfría la mezcla de reacción a $0^{\circ}C$, se hidroliza mediante la adición de 20 ml de NaOH 1N, se filtran los minerales, se lava con THF y se concentra el filtrado en vacío. Se extrae el resto con éter, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora en parte el disolvente en vacío. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 25 g del producto esperado.

Preparación 2.3

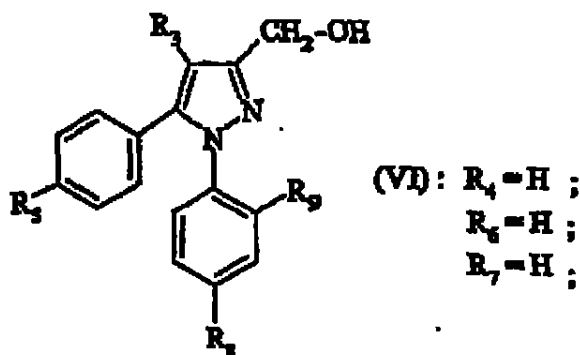
[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metanol.

(VI): $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

Se enfría a $-10^{\circ}C$ una mezcla de 24,6 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.3 en 200 ml de THF, se añaden 7,8 ml de trietilamina y, gota a gota, 5,38 ml de cloroformiato de etilo y se deja 15 minutos con agitación a $-10^{\circ}C$. A continuación, se añaden de una sola vez y a una temperatura inferior a $-10^{\circ}C$, 6,3 g de borohidruro de sodio y, gota a gota, 100 ml de MeOH. Se hidroliza la mezcla de reacción a $0^{\circ}C$ mediante la adición de 100 ml de HCl al 10% y se concentra en vacío. Se extrae el resto con AcOEt, se lava dos veces la fase orgánica con 50 ml de una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (60/40; v/v). Se obtienen 20 g del producto esperado.

Siguiendo los modos operativos descritos en las Preparaciones 2 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (VI) reunidos en la TABLA II siguiente.

TABLA II



Preparaciones	R ₃	R ₅	R ₆	R ₈
2.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl
2.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl
2.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl
2.4	-CH ₃	Cl	H	Cl
2.5	-CH ₃	F	H	Cl
2.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl
2.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F
2.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl
2.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F

3. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IV)

Preparación 3.1

5-(4-bromofenil)-3-(clorometil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol.

5 (IV): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Y = Cl.

Se enfría a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 20 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1 en 250 ml de DCM y se añaden en pequeñas partes y a una temperatura inferior a 5°C 10,6 g de pentacloruro de fósforo y se deja 2 horas con agitación dejando que la temperatura alcance la TA. Se vierte la mezcla de reacción en 150 ml de una mezcla agua/hielo y se deja 10 minutos con agitación. Se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de NaHCO₃ al 5%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 24 g del producto esperado.

Preparación 3.2

15 3-(clorometil)- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol.

(IV): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Y = Cl.

Se enfría a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 25 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 en 250 ml de DCM y se añaden en pequeñas partes y a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C 14,8 g de pentacloruro de fósforo y se deja 3 horas con agitación dejando que la temperatura alcance la TA. Se vierte la mezcla de reacción en 200 ml de agua y se deja 10 minutos con agitación. Después de decantar, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 25 g del producto esperado en forma de espuma.

Preparación 3.3

5-(4-bromofenil)-3-(clorometil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol.

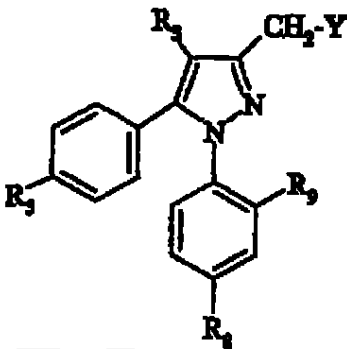
(IV): R₃ = -CH₂CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Y = Cl.

5 Se prepara este compuesto según el modo operativo descrito en la Preparación 3.2 a partir de 9 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 en 200 ml de DCM y 4,6 g de pentacloruro de fósforo. Se obtienen 9,4 g del producto esperado.

Siguiendo los modos operativos descritos en las Preparaciones 3 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (IV) reunidos en la TABLA III siguiente.

10

TABLA III



(IV): R₄ = H ;
R₆ = H ;
R₇ = H ;

Preparaciones	R ₃	R ₅	R ₆	R ₈	Y
3.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl
3.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl
3.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl
3.4	-CH ₃	Cl	H	Cl	Cl
3.5	-CH ₃	F	H	Cl	Cl
3.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	Cl
3.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	Cl
3.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	Cl
3.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	Cl

4. Preparaciones de los compuestos de fórmula (II).

Preparación 4.1

Clorhidrato de [[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]amina.

15

(II), HCl: R₂ = H; R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

A una disolución de 20 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 en 200 ml de cloroformo, se añaden 7 g de hexametilentetramina y se deja 5 días con agitación a TA. A continuación se añaden 50 ml de éter, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se resuspende el precipitado en 50 ml de EtOH, se añaden 15 ml de HCl concentrado y se calienta a 50°C durante 5 horas. Se filtra la parte insoluble blanca y el filtrado se concentra en vacío. Se resuspende el resto con éter, se lava la fase orgánica con 50 ml de NaOH 5N, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se resuspende el resto con una disolución de éter clorhídrico 2N, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 14,37 g del producto esperado.

Preparación 4.2

Clorhidrato de [[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]amina.

(II), HCl: R₂ = H; R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

Se prepara este compuesto según el modo operativo descrito en la Preparación 4.1 a partir de 25 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 en 150 ml de cloroformo, 9 g de hexametilentetramina, 100 ml de éter, 250 ml de EtOH y 30 ml de HCl concentrado. Se obtienen 24 g del producto esperado.

Preparación 4.3

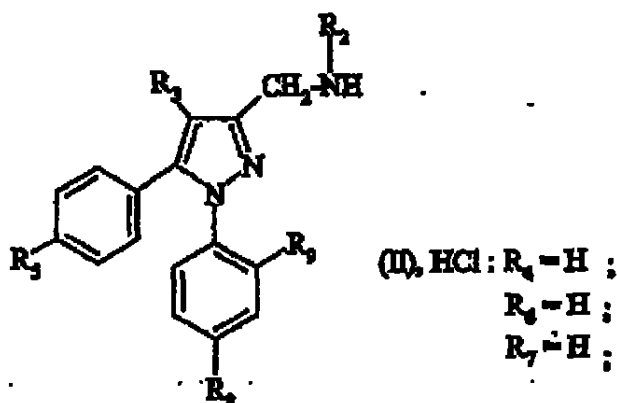
Clorhidrato de [[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]amina.

(II), HCl: R₂ = H; R₃ = -CH₂CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

A una disolución de 9 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en 100 ml de cloroformo se añaden 2,9 g de hexametilentetramina y se deja 10 días con agitación a TA. A continuación se añaden 50 ml de éter, se deja 10 minutos con agitación, se concentra la mezcla de reacción a la mitad en vacío, se vuelven a añadir 50 ml de éter y el precipitado formado se filtra con succión. Se resuspende el precipitado en 50 ml de EtOH, se añaden 15 ml de HCl concentrado y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se filtra la parte insoluble blanca y se concentra el filtrado en vacío. El resto se extrae con éter, se lava la fase orgánica con 20 ml de NaOH 1N, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se resuspende el resto con una disolución de éter clorhídrico 2N y el precipitado formado se filtra con succión. Se obtienen 8,5 g del producto esperado.

Siguiendo los modos operativos descritos en las Preparaciones 4 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (II) reunidos en la TABLA IV siguiente.

TABLA IV



Preparaciones	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈
4.1	H	-CH ₃	Br	Cl	Cl
4.2	H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl
4.3	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl
4.4	H	-CH ₃	Cl	H	Cl
4.5	H	-CH ₃	F	H	Cl
4.6	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl
4.7	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F
4.8	H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl
4.9	H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F

5. Preparaciones de los compuestos de fórmula (III).

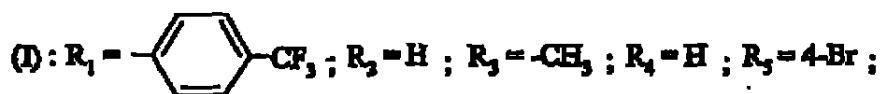
5 Cloruro de ciclohexanosulfonilo.



Se enfría a 0°C una mezcla de 25 g de ciclohexanotiol en 83 ml de ácido acético y 4 ml de agua, y se hace burbujear durante 3 horas cloro gaseoso hasta que el color amarillo se mantiene. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae tres veces con éter, se lavan dos veces las fases orgánicas juntas con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente en vacío. El resto se destila bajo una presión de 4 Pa y se obtienen 13,3 g del producto esperado, Eb = 154°C.

EJEMPLO 1: Compuesto N° 8

N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

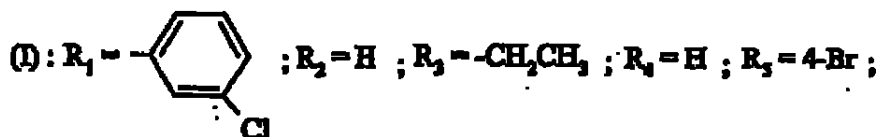


A una disolución de 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.1 en 20 ml de DCM se añaden 0,42 ml de trietilamina y, gota a gota, 0,39 g de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se añaden 10 ml de agua y se deja 10 minutos con agitación. Después de decantar, se lava la fase orgánica dos veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, dos veces con una disolución tampón pH = 2, dos veces con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. El producto obtenido se cristaliza en una mezcla ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 0,75 g del producto esperado, F = 195°C.

10 RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm): 1,95 : s : 3H ; 4,15 : s : 2H ; 7,0 : d : 2H ; 7,2-8,1 : m : 9H ; 8,5 : s : 1H.

EJEMPLO 2: Compuesto N° 28

N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida.



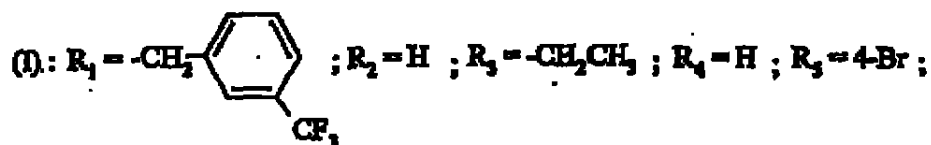
15 A una disolución de 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.3 en 30 ml de DCM, se añaden 0,4 ml de trietilamina y, gota a gota, 0,32 g de cloruro de 3-clorobencenosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el resto con AcOEt, se lava la fase orgánica dos veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, dos veces con una disolución tampón pH =

20 2, dos veces con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (75/25; v/v). El producto obtenido se resuspende en 1,5 ml de AcOEt, se añade ciclohexano, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se obtienen 0,31 g del producto esperado, F = 169°C.

25 RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm): 1,0 : t : 3H ; 2,4 : q : 2H ; 4,15 : s : 2H ; 7,0 : d : 2H ; 7,2-7,9 : m : 9H ; 8,4 : s : 1H.

EJEMPLO 3: Compuesto N° 42

N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida.

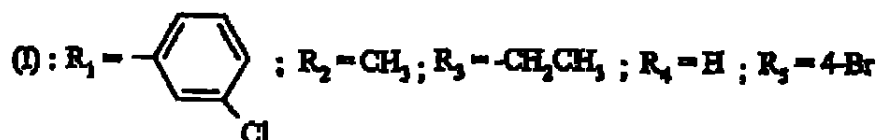


A una disolución de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.3 en 25 ml de DCM, se añaden 0,3 ml de trietilamina y 0,28 g de cloruro de [3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se resuspende el resto con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con una disolución tampón pH = 2, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (85/15; v/v). Se obtienen 0,3 g del compuesto esperado, F = 108°C.

RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm): 1,03 : t : 3H ; 2,5 : mt : 2H ; 4,23 : d : 2H ; 4,5 : s : 2H ; 7,13 : d : 2H ; 7,4-7,75 : m : 9H ; 7,80 : t : 1H.

EJEMPLO 4: Compuesto N° 73

N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cloro-N-metilbencenosulfonamida.

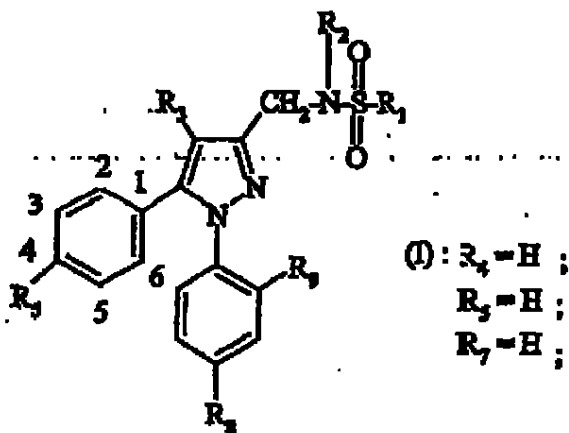


A una mezcla de 0,41 g del compuesto N° 28 y 0,1 g de K_2CO_3 en 34 ml de DMF se añaden 0,05 ml de yoduro de metilo, se calienta a reflujo durante 2 horas y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se resuspende el resto con agua, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución tampón pH = 2, con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (80/20; v/v). Se obtienen 0,263 g del compuesto esperado después de secar en vacío, F = 78°C.

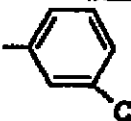
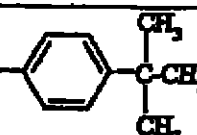
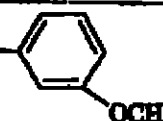
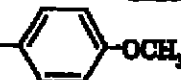
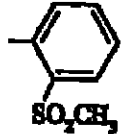
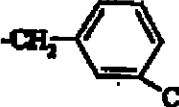
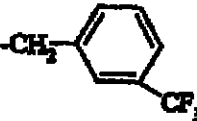
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

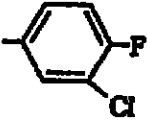
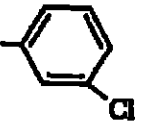
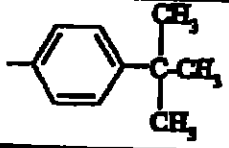
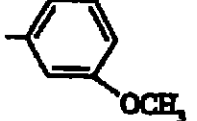
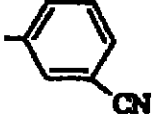
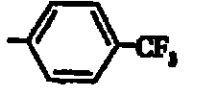
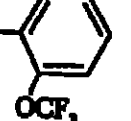
- en la columna "sal", "-" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de clorhidrato;
- 5 - en la columna, "método" representa uno de los métodos de análisis utilizado para determinar el pico molecular MH^+ y el tiempo de retención tal como se ha descrito anteriormente.

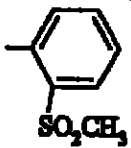
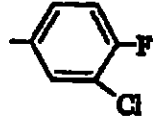
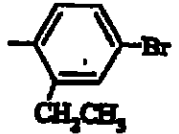
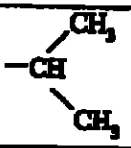
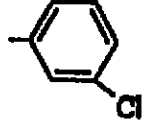
TABLA I

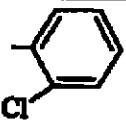
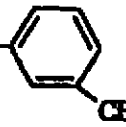
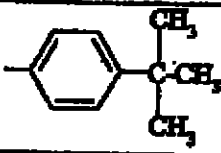
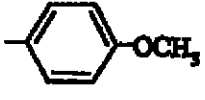
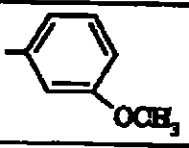
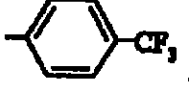
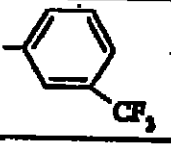
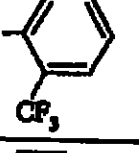
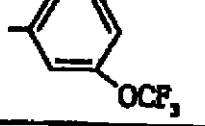


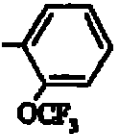
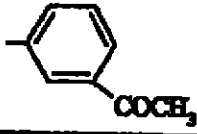
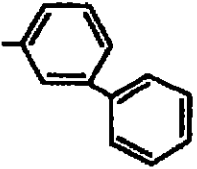
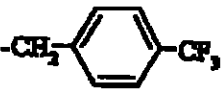
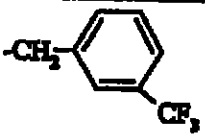
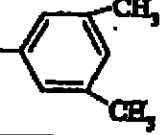
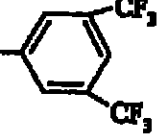
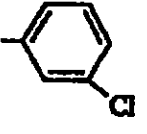
Compuesto N°	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	R_7	Sal ; F°C; MH^+ ; tr (método)
1 (a)	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	$-CH_3$	Br	Cl	Cl	- - 530,36 ; 2,33 (método A)
2 (a)		H	$-CH_3$	Br	Cl	Cl	- 98 ; -
3 (a)	$-CH_2-$	H	$-CH_3$	Br	Cl	Cl	- 145 ; -

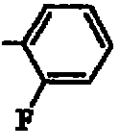
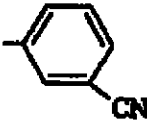
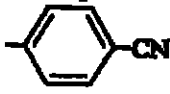
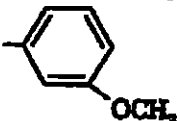
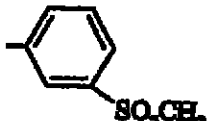
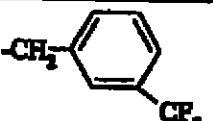
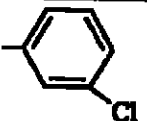
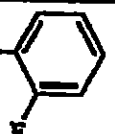
Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F ^o C ; MH ⁺ ; tr (método)
4		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 584,32 ; 2,41 (método A)
5 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 606,05 ; 2,31 (método A)
6 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 579,97 ; 2,21 (método A)
7 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95 ; -
8		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 195 ; -
9 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 672,93 ; 2,21 (método A)
10 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95 ; -
11 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 96 ; -

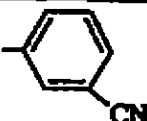
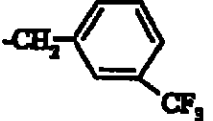
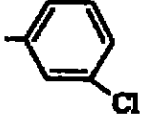
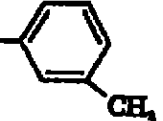
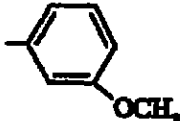
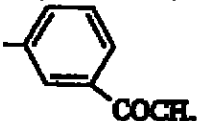
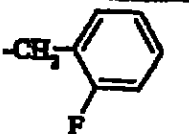
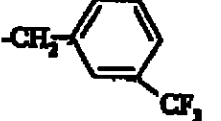
Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F ⁺ C ; MH ⁺ ; tr (método)
12 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 602,29 ; 2,43 (método A)
13 (b)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 486,42 ; 2,30 (método A)
14 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 540,36 ; 2,39 (método A)
15 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- 115 ; -
16 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 536,06 ; 2,20 (método A)
17 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 531,02 ; 2,16 (método A)
18 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- 189 ; -
19 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 590,01 ; 2,25 (método A)

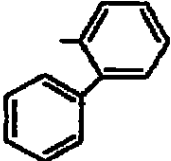
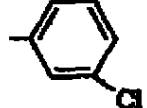
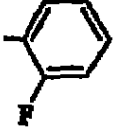
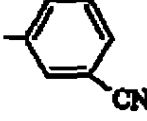
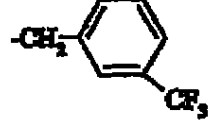
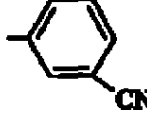
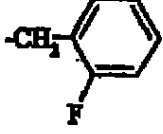
Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F°C ; MH ⁺ ; tr (método)
20 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl
21 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 558,4 ; 2,41 (método A)
22 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 611,96 ; 2,33 (método A)
23 (c)	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 125 ; -
24 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 157 ; -
25 (c)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 65 ; -
26 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 98 ; -
27 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 72 ; -
28 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 169 ; -

Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; P°C ; MH ⁺ ; tr (método)
29 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 135 ; -
30 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 165 ; -
31 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 82 ; -
32 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 121 ; -
33 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 131 ; -
34 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 65 ; -
35 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95 ; -
36 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 168 ; -
37 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 75 ; -

Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F°C ; MH ⁺ ; tr (método)
38 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 145 ; -
39 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 88 ; -
40 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 183 ; -
41 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 87 ; -
42 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 108 ; -
43 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 153 ; -
44 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 105 ; -
45 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 506 ; 10,9 (método B)

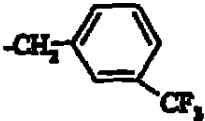
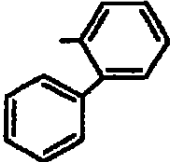
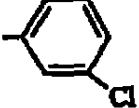
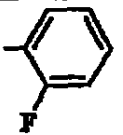
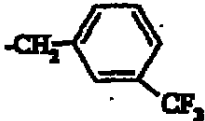
Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F°C ; MH ⁺ ; tr (método)
46 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 490 ; 10,4 (método B)
47 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 497 ; 10,2 (método B)
48 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 172 ; 497 ; 10,19 (método B)
49 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 151 ; 502 ; 10,5 (método B)
50 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 110 ; 550 ; 9,77 (método B)
51 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 554 ; 11,1 (método B)
52 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 70 ; 490 ; 10,4 (método B)
53 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 147 ; 474 ; 9,9 (método B)

Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F°C ; MH ⁺ ; tr (método)
54 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 80 ; 481 ; 9,7 (método B)
55 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 66 ; 538 ; 10,6 (método B)
56 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 73 ; 502 ; 10,1 (método B)
57 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 66 ; 482 ; 10 (método B)
58 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 65 ; 498 ; 9,7 (método B)
59 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 89 ; 510 ; 9,3 (método B)
60 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 64 ; 500 ; 9,8 (método B)
61 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 61 ; 550 ; 10,3 (método B)

Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sol ; F ^o C ; MH ⁺ ; m/z (método)
62 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 140 ; 544 ; 10,6 (método D)
63 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- - 486 ; 9,9 (método B)
64 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 225 ; 470 ; 9,4 (método B)
65 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 114 ; 477 ; 9,3 (método B)
66 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 60 ; 534 ; 10,3 (método B)
67 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 108 ; 573 ; 11 (método B)
68 (o)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 69 ; 596 ; 11,6 (método B)

65

Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal ; F°C ; MH ⁺ ; tr (método)
69 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 76 ; 596 ; 11,3 (método B)
70 (e)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 143 ; 648 ; 18,9 (método E)
71 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 143 ; 648 ; 18,9 (método B)
72		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 78 ; 612 ; 12,8 (método B)
73 (a)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 173 ; 536 ; 10,8 (método B)
74 (b)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 155 ; 516 ; 10,6 (método B)
75 (b)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 118 ; 544 ; 10 (método B)

Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sol ; F°C ; MH ⁺ ; tr (método)
76 (b)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 78 ; 584 ; 11 (método B)
77 (b)		H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	- 80 ; 578 ; 11,5 (método B)
78 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- - 504 ; 10,1 (método B)
79 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- - 488 ; 9,6 (método B)
80 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- 69 552 ; 10,41 (método B)

(a) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.1 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

5 (b) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.2 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

(c) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.3 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

10 (d) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.4 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

15 (e) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.5 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

(f) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.6 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

5 (g) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.7 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

(h) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.8 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

10 (i) Compuesto preparado según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.9 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

15 Los compuestos de fórmula (I) presentan muy buena afinidad *in vitro* ($IC_{50} \leq 5.10^{-7}M$) por los receptores de los cannabinoides CB_1 , en las condiciones experimentales descritas por M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

20 La naturaleza antagonista de los compuestos de fórmula (I) se ha demostrado mediante los resultados obtenidos en los modelos de inhibición de la adenilato-ciclase como los descritos en M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 y M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

La toxicidad de los compuestos de fórmula (I) es compatible con su utilización como medicamentos.

25 Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o un solvato o hidrato del compuesto de fórmula (I).

30 Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el ser humano o en animales, en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que están implicados los receptores de los cannabinoides CB_1 .

35 Por ejemplo, y de forma no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamentos psicotrópicos, principalmente para el tratamiento de trastornos psiquiátricos incluyendo ansiedad, depresión, trastornos de humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis en general, esquizofrenia, trastornos de la atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos, así como

para el tratamiento de los trastornos ligados a la utilización de sustancias psicotrópicas, principalmente en el caso de abuso de una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia alcohólica y la dependencia nicotínica.

5 Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de la migraña, estrés, enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos del movimiento, en particular las discinesias o la enfermedad de Parkinson, temblores y distonía.

10 Los compuestos de fórmula (I) según la invención también pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de los trastornos de memoria, trastornos cognitivos, en particular en el tratamiento de las demencias seniles, enfermedad de Alzheimer, así como en el tratamiento de los trastornos de atención o de vigilancia. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como neuroprotectores, en el
15 tratamiento de la isquemia, traumatismos craneales y en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas: incluyendo corea, corea de Huntington y síndrome de Tourette.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento del dolor: dolores neuropáticos, dolores agudos periféricos o dolores crónicos de origen inflamatorio.

20 Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de los trastornos del apetito, de la apetencia (por los azúcares, carbohidratos, drogas, alcoholes y cualquier sustancia apetitosa) y/o las conductas alimentarias, principalmente para el tratamiento de la obesidad o de la bulimia así como para el tratamiento de la diabetes de tipo II o diabetes no
25 dependiente de insulina y para el tratamiento de las dislipidemias o del síndrome metabólico. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) según la invención son útiles en el tratamiento de la obesidad y de los riesgos asociados a la obesidad, principalmente los riesgos cardiovasculares. Además, los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de
30 trastornos gastrointestinales, trastornos diarreicos, úlceras, vómitos, trastornos de vejiga y urinarios, trastornos de origen endocrino, trastornos cardiovasculares, hipotensión, choque hemorrágico, choque séptico, cirrosis crónica del hígado, esteatosis hepática, esteatohepatitis, asma, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de fertilidad, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema
35 inmunitario, en especial autoinmunes y neuroinflamatorias tal como artritis reumatoide,

artritis reactiva, enfermedades que implican desmielinización, esclerosis en placa, enfermedades infecciosas y virales tales como encefalitis, accidentes vasculares cerebrales y como medicamentos para la quimioterapia anticancerosa, para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré y para el tratamiento de la osteoporosis.

- 5 Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos psicóticos, en especial esquizofrenia, trastornos de la atención e hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos (MBD); para el tratamiento de trastornos del apetito y de obesidad; para el tratamiento de déficit de memoria y cognitivos; para el tratamiento de la dependencia alcohólica, dependencia
10 nicotínica, es decir, para la abstinencia alcohólica y abstinencia tabáquica.

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico y de sus solvatos o hidratos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

- 15 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o de una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un
20 excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

- En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la
25 administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades
30 anteriores.

- Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración
35 tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de

administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, pueden utilizarse los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en la forma de comprimido puede comprender los componentes

5 siguientes:

	Compuesto según la invención	:	50,0 mg
	Manitol	:	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	:	6,0 mg
	Almidón de maíz	:	15,0 mg
10	Hidroxipropil-metilcelulosa	:	2,25 mg
	Estearato de magnesio	:	3,0 mg

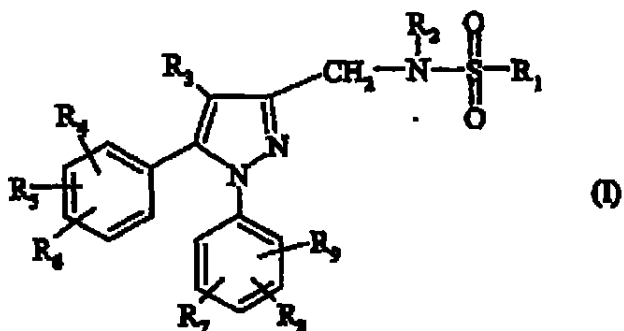
Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferiblemente de 0,02 a 50 mg/kg.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o
15 más bajas; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la
20 administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que

- R₁ representa

- 5
 - alquilo(C₁-C₈);
 - cicloalquilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₃);
 - cicloalquilmetilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbociclo con alquilo(C₁-C₃);
- 10
 - fenilo no sustituido o mono, di o trisustituido con un sustituyente elegido de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃), ciano, radical trifluorometilo, radical trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₃) o fenilo;
 - bencilo no sustituido o mono o disustituido con un sustituyente elegido de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) o radical trifluorometilo;
- 15
 - tienilo no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o con un isoxazolilo;
- 20
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
 - R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₃), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;
 - n representa 0, 1 ó 2;
 - 25 - Alk representa alquilo(C₁-C₄).

en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- R₁ representa

- etilo, isopropilo o n-butilo;
- ciclohexilo;
- ciclohexilmetilo;
- 5 • 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 4-~~terc~~-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 3-
- 10 (metilsulfonil)fenilo, 3-acetilfenilo, 3-bifenilo ó 2-bifenilo;
- 3-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-(trifluorometil)bencilo ó 4-(trifluorometil)bencilo;
- 5-bromo-2-tienilo ó 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;

- R₂ representa un átomo de hidrógeno o metilo;

15 - R₃ representa metilo o etilo;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno;

- R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, cloro, flúor o metoxi;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno;

20 - R₇ representa un átomo de hidrógeno;

- R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro o átomo de flúor;

- R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o flúor, en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o

25 solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-
- 30 il]metil]ciclohexanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexilmetanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-*terc*-butilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-10 (metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;
- 15 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-butano-1-sulfonamida;
- 3-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-20 il]metil]bencenosulfonamida;
- 4-*terc*-butil-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-30 (trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-fluorobencenosulfonamida;

- 4-bromo-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-etilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-etanosulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]propano-2-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;
- 10 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-ciclohexilmetanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;
- 15 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-clorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-terc-butilbencenosulfonamida;
- 20 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 30 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

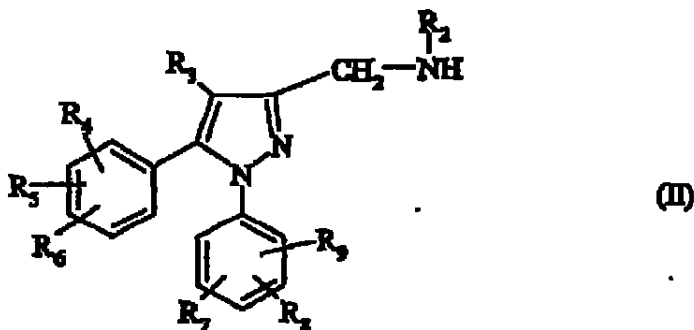
- 3-acetil-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]bifenil-3-sulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(4-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3,5-
- 10 dimetilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- 15 - N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-
- 20 metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(2-fluorofenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-(4-fluorofenil)metanosulfonamida;
- 5-bromo-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-
- 30 il]metil]tiofen-2-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-5-isoxazol-3-iltiofen-2-sulfonamida;
- 3-cloro-N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;

N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;

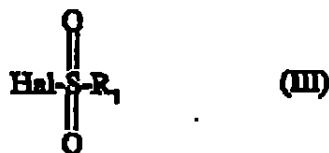
en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.

5 4. Proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

se hace reaccionar, en presencia de una base y en un disolvente, un compuesto de fórmula:



10 en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



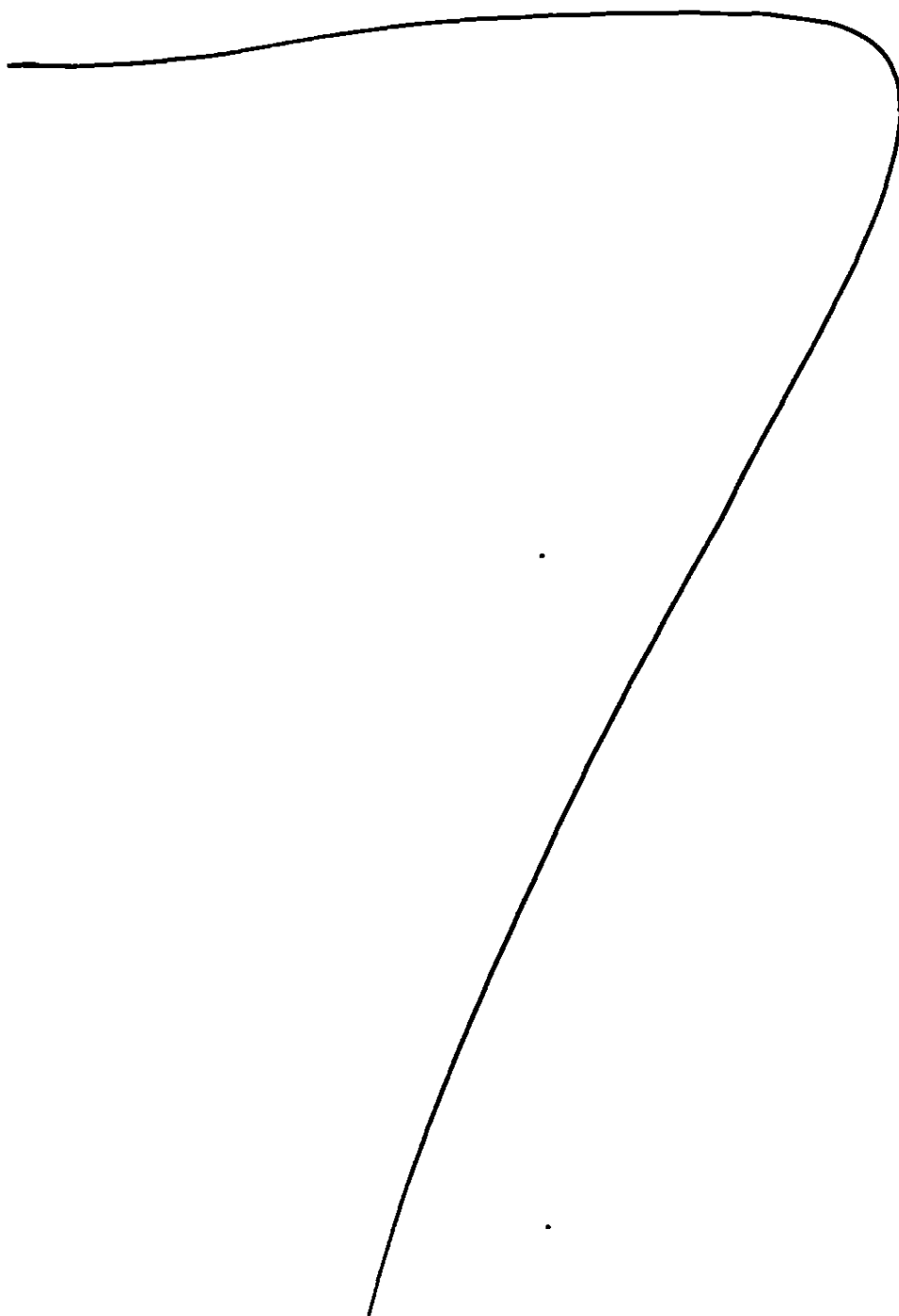
en la que R₁ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

15 5. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal de adición de este compuesto con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o un hidrato o solvato del compuesto de fórmula (I).

20 6. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

7. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de trastornos del apetito, trastornos gastrointestinales, fenómenos

inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, trastornos psíquicos, de dependencia alcohólica o dependencia nicotínica.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR2005/000031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/12 A61K31/415 A61P 25/00 C07D409/12 C07D413/14

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 A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 576 357 A (SANOFI ELF) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application claim 1; tables XIV-XVI	1-6

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "a" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2005

Date of mailing of the international search report

25/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstrasse 2
NL-8280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000031

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0576357	A	29-12-1993	FR 2692575 A1	24-12-1993
			AT 149489 T	15-03-1997
			AU 4143893 A	06-01-1994
			BR 1100409 A3	13-10-1999
			BR 9302435 A	11-01-1994
			CA 2098944 A1	24-12-1993
			CZ 9301172 A3	16-03-1994
			DE 69308395 D1	10-04-1997
			DK 576357 T3	15-09-1997
			EP 0576357 A1	29-12-1993
			ES 2101258 T3	01-07-1997
			FI 932891 A	24-12-1993
			GR 3023535 T3	29-08-1997
			HU 222577 B1	28-08-2003
			HU 64526 A2	28-01-1994
			IL 106099 A	15-07-1998
			JP 3238801 B2	17-12-2001
			JP 6073014 A	15-03-1994
			MX 9303664 A1	31-01-1994
			NO 932296 A	27-12-1993
			NZ 247961 A	28-08-1995
			RU 2119917 C1	10-10-1998
			SK 65493 A3	02-02-1994
			TW 494096 B	11-07-2002
			US 5624941 A	29-04-1997
			ZA 9304511 A	22-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2005/000031

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D231/12 A61K31/415 A61P25/00 C07D409/12 C07D413/14		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP D 576 357 A (SANOFI ELF) 29 décembre 1993 (1993-12-29) cité dans la demande revendication 1; tableaux XIV-XVI	1-6
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 11 mai 2005		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 25/05/2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 6318 Patentreien 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8340, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-8318		Fonctionnaire autorisé De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

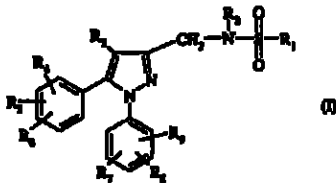
PCT/FR2005/000031

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0576357 A	29-12-1993	FR 2692575 A1	24-12-1993
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A3	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A1	24-12-1993
		CZ 9301172 A3	16-03-1994
		DE 69308395 D1	10-04-1997
		DK 576357 T3	15-09-1997
		EP 0576357 A1	29-12-1993
		ES 2101258 T3	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T3	29-08-1997
		HU 222577 B1	28-08-2003
		HU 64526 A2	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 3238801 B2	17-12-2001
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A1	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		RU 2119917 C1	10-10-1998
		SK 65493 A3	02-02-1994
		TW 494096 B	11-07-2002
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9304511 A	22-02-1994

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 231/H2	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad (31) 0400257 (32) 12/01/04 (33) FR		(72) Inventor(es) FRANCIS BARTH Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/08/2005	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/01/2005		N° publicación: WO 2005/073197 A1	
No. de solicitud PCT/FR2005/000031			
(54) Título: DERIVADOS DE N-(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL) SULFONAMIDA CON AFINIDAD POR LOS RECEPTORES CB1			

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que

- R₁ representa
 - alquilo(C₁-C₈);
 - cicloalquilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₃);
 - cicloalquilmetilo(C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbocido con alquilo(C₁-C₃);
 - fenilo no sustituido o mono, di o trisustituido con un sustituyente elegido de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₃), clano, radical trifluorometilo, radical trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₃) o fenilo;
 - bencilo no sustituido o mono o disustituido con un sustituyente elegido de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) o radical trifluorometilo;
 - tienilo no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o con un isoxazolilo;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
 - R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₃), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;
 - n representa 0, 1 ó 2;
 - Alk representa alquilo(C₁-C₄).
- en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- R₁ representa
 - etilo, isopropilo o n-butilo;
 - ciclohexilo;
 - ciclohexilmetilo;
 - 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-clanofenilo, 4-clanofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-(metilsulfoni)fenilo, 3-(metilsulfoni)fenilo, 3-acetilfenilo, 3-bifenilo ó 2-bifenilo;
 - 3-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-(trifluorometil)bencilo ó 4-(trifluorometil)bencilo;
 - 5-bromo-2-tienilo ó 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o metilo;
 - R₃ representa metilo o etilo;
 - R₄ representa un átomo de hidrógeno;
 - R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, cloro, flúor o metoxi;
 - R₆ representa un átomo de hidrógeno;
 - R₇ representa un átomo de hidrógeno;
 - R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro o átomo de flúor;
 - R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o flúor;
- en forma de base o de sal de adición de ácido, así como en forma de hidrato o solvato.
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;
 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;
 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]ciclohexilmetanosulfonamida;

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Proyectos Culturales y Tecnológicos S.A.

21

Expediente No		No de unidades	No de Folio
Item			✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	X	I
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		5
10	OTROS:		

Observaciones: Dete Fmed

82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088990- -00000-0000
Fec: 2006-07-11 17:04:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTARIO
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,186
FECHA : JULIO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928396	04/07/2006	45,727,000.00

***** CONCEPTO *****

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

CON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775 841 017 8

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

83

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 presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Felipe Nigro
11-07-06

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

87

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	6 66990
	Solicitud internacional	FR2005/000031
	Fecha inicio fase nacional	12/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10192

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 SET. 2006
adpal