Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 06-97587

54 **TÍTULO** DERIVADOS DE HETEROARILAMINOPIRAZOL

UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/41 VI

71 **SOLICITANTE** BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO CONNECTICUT 06516, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

FVI 27 09 2006
Folios 100

(FORMA P 10)

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-097567- -00000-0000 cación
Fec: 2006-09-27 17:33:35 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE(YII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 321

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION**
sociedad constituida y existente bajo las leyes del estado de Delaware de Estados Unidos de América

Dirección: 400 Morgan Lane,
West Haven,
Connecticut 06516,
Estados Unidos de América

Domicilio: West Haven,
Connecticut 06516,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O AP DERADO

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. **Joachim RUDOLPH**
308 North River Street,
Guilford,
Connecticut 06437,
Estados Unidos de América

2. **Phillip WICKENS**
9 Michaels Way,
Wallinford,
Connecticut 06492,
Estados Unidos de América

3. **Chih-Yuan CHUANG**
2753 South Norfolk St. #310,
San Mateo,
California 94403,
Estados Unidos de América

4. **Libing CHEN**
40 Barberry Ct.,
Milford,
Connecticut 06460,
Estados Unidos de América

5. **Steven MAGNUSON**
12 Killen Road,
Wallingford,
Connecticut 06492,
Estados Unidos de América

6. **Alan OLAGUE**
10 Summit Avenue,
Shelton,
Connecticut 06484,
Estados Unidos de América

7. **Ning QI**
109 Kaye Vue Dr. #1E,
Hamden,
Connecticut 06514,
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005794 Fecha: 24 de febrero de 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/086656 A3 Fecha: 22 de septiembre de 2005

(6) TÍTULO (54)

DERIVADOS DE HETEROARILAMIN PIRAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENT DE LA DIABETES

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 403/012

A61K 31/41 YT

(8) **Prioridad** SI☒ NO☐

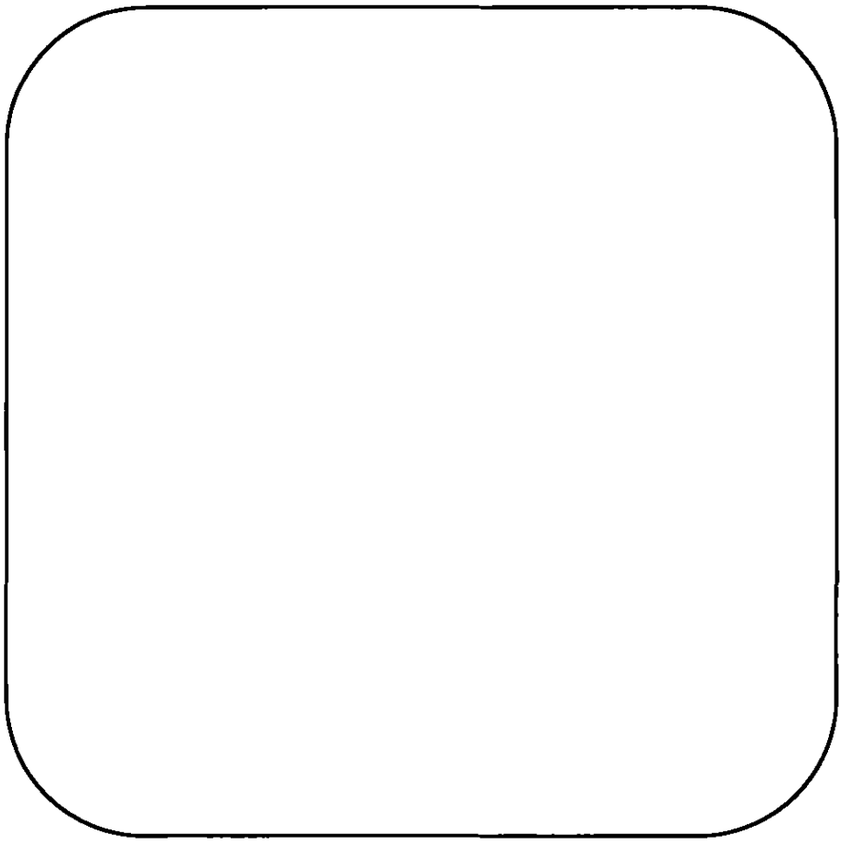
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	27 de febrero de 2004	60/548,331
US	20 de mayo de 2004	60/572,906

(9) **Comprobante de pago No.:** 06-67,628 **Fecha:** 4 de septiembre de 2006

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.oo.
- ☐ 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 FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/086656 A3

   Descripción:

   Páginas 113 en el idioma original

   Páginas 141 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 37

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

RN 45

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

181

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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATT RNEY

14175
5K29

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

BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

400 Morgan Lane
domiciliado (s) en/of West Haven, CT 06516
United States of America

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. [illegible]55 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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 mis (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 suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola 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 (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) 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 y 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,

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 representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or [illegible] official or a Colombian Consul abroad; [illegible] appropriate certificate shall suffice. If any of the [illegible] 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, their representation may be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of 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) Obtainment 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

© CAVELIER ABOGADOS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **ELAINE PORTER**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **July 1, 2001 to June 30, 2006**

CERTIFIED

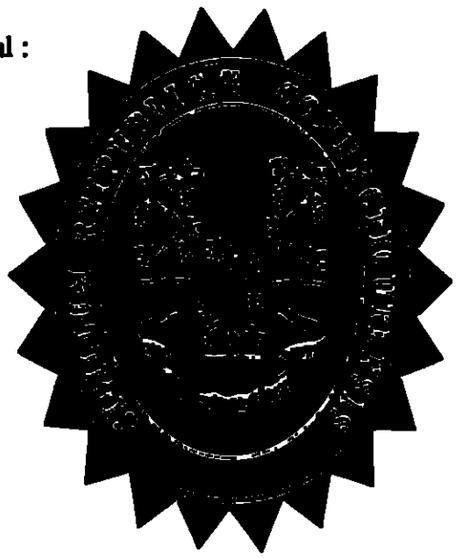
5. at Hartford, Connecticut

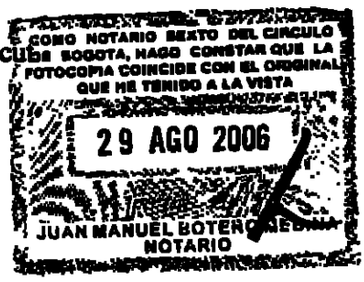
6. on **February 5, 2004**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2004-1177**

9. Seal :





10. Signature

Susan Bysiewicz

Secretary of the State

ia 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 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 oficiosos.

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this 30 January 2004

en/in West Haven, Connecticut, United States of America

por/by Jeffrey M. Greenman

Assistant Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation

Firma/Signature

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 AGO 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

— NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL —

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los 30 días del mes de Enero de 2004 compareció(eron) ante mí,
Jeffrey M. Greenman
Secretario Assistente de Bayer Pharmaceuticals Corporation
Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía denominada
Bayer Pharmaceuticals Corporation

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*
1. Certificado de Constitucion de Bayer Pharmaceuticals Corporation fechado 14 Nov. 2002;
2. Resolucion de la Junta Directiva fechado 1 Enero, 2003
3. Consentimiento escrito de, fundador Único de Bayer Pharmaceuticals Corporation fechado 14 Noviembre 2002, eligiendo la Junta Directiva

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Bayer Pharmaceuticals Corporation es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de l Estado de Delaware Estados Unidos de America

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut 06516, Estados Unidos de America

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Jeffrey M. Greenman está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad West Haven
Estado Connecticut, Estados Unidos de America
y 30 Enero de 2004

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 30th day of January 200 4 appeared before me
Jeffrey M. Greenman
Assistant Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation
who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company named
Bayer Pharmaceuticals Corporation

I certify:

1. That I have seen the following documents:*

1) Certificate of Incorporation of Bayer Pharmaceuticals Corporation dated 14 November 2002;
2) Resolution of the Board of Directors dated 1 January 2003;
3) Written Consent of the Sole Incorporator of Bayer Pharmaceuticals Corporation dated 14 November 2002 electing the Board of Directors;

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That *Bayer Pharmaceuticals Corporation* is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws *of the State of Delaware, United States of America*

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut 06516
United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) *Jeffrey M. Greenman* is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City *West Haven*
State *Connecticut, United States of America*
This 30th day of January 200 4

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
29 ENE 2004
JUAN MANUEL HOTEIT
NOTARIO

By: .....
Paul R. Berry
Vice President, General Counsel and Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation

NOTARIAL CERTIFICATE

United States of America
State of Connecticut
County of New Haven
City of West Haven

On this the 30th day of the month of January 2004, before me, Notary Public practicing in this locality, appeared Paul R. Berry, known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, who acknowledged himself to be Vice President, General Counsel and Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation, and that acting in such capacity and with authorization, he executed the foregoing instrument on behalf of Bayer Pharmaceuticals Corporation for the purposes therein contained.

In witness thereof I set my hand.

.....
NOTARY PUBLIC
My Commission Expires

[NOTARIAL SEAL]

Elaine Porter
Notary Public
My Commission Expires June 30, 2008

TRADUCCIÓN OFICIAL 031/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION** EMPRESA DOMICILIADA EN **400 MORGAN LANE, WEST HAVEN, CT 06516, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA** OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EL 30 DE ENERO DE 2004 EN WEST HAVEN, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR JEFFREY M. GREENMAN, SUBSECRETARIO DE BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION. FIRMA:(ILEGIBLE)

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLES Y EN ESPAÑOL DE FECHA 30 DE ENERO DE 2004 POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE JEFFREY M GREENMAN A NOMBRE DE BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION Y PARA CERTIFICAR LA EXISTENCIA LEGAL, EL DOMICILIO DE DICHA EMPRESA Y LA CAPACIDAD DE M. GREENMAN PARA COMPROMETERSE. FECHA FIRMA: WEST HAVEN, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA 30 DE ENERO DE 2004.

NOTARIA DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
29 AGO 2004
JUAN MANUEL BOTERO L.
NOTARIO

POR: FIRMADO: PAUL R. BERRY, VICE PRESIDENTE, JEFE DE ASUNTOS JURÍDICOS Y SECRETARIO DE BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION.

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE CONNECTICUT, CONDADO DE NEW HAVEN

CIUDAD DE WEST HAVEN

Hoy 30 de enero de 2004, ante mí, notario público practicante en esta localidad, compareció Paul R. Berry, conocido mío como la persona cuyo nombre aparece escrito en el documento precedente, y quien reconoció ser el vicepresidente, jefe de asuntos jurídicos y secretario de Bayer Pharmaceuticals Corporation y que actuando en calidad de tal y con autorización, firmó el documento precedente a nombre de Bayer Pharmaceuticals Corporation para los objetivos allí contenidos. En testimonio de lo anterior, firmo: ELAINE PORTER, notario público. Sello: ELAINE PORTER, notario público. Mi cargo vence el 30 de junio de 2006.

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por ELAINE PORTER

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. del estado de Connecticut para el período entre el primero de julio de 2001 y el 30 de junio de

CERTIFICADO

5. en Hartford, Connecticut

6. el 5 de febrero de 2004

7. por Susan Bysiewicz Secretario del estado de Connecticut

8. Número 2004-1177

9. Sello:

El sello del estado de Connecticut

10. Firma: Susan Bysiewicz, secretario de estado.

COLO-14125-841-001-0; WPCL002G. ID 5326

Bogotá, 16 de febrero de 2004.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
29 AGO 2006
JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

Eduardo Calvo Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541 Febrero de 1994

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

CONCUERDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(LA)(S) EN ESTA NOTARIA
16 FEB. 2004

PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE AFIRME
EL CONTENIDO DEL TEXTO

JEFE OFICINA DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
29 AGO 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

3577 17

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U. S. Patent and Trademark Office, Department of Commerce

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fourteenth of August, 2006

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06030751-13

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

12

A 7022783

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 07, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON July 21, 2006.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

T. Wallace

T. WALLACE
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Joachim Rudolph	02/14/2005
Philip Wickens	02/15/2005
Chih-Yuan Chuang	01/19/2005
Libing Chen	02/14/2005
Steven Magnuson	02/14/2005
Alan Olague	02/15/2005
Ning Qi	02/14/2005

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Bayer Pharmaceuticals Corporation
Street Address:	400 Morgan Lane
Internal Address:	Law & Patents
City:	West Haven
State/Country:	CONNECTICUT
Postal Code:	06516

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
PCT Number:	US0505794

CH $40.00 US0505794

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (203)812-6459
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 203-812-2786
Email: marielien.chapdelaine.b@bayer.com
Correspondent Name: Jeffrey Greenman
Address Line 1: 400 Morgan Lane
Address Line 2: Law & Patents
Address Line 4: West Haven, CONNECTICUT 06516

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	5191 PCT
NAME OF SUBMITTER:	Susan M. Pellegrino

Total Attachments: 3
source=PCT ASSIGNMENT#page1.tif
source=PCT ASSIGNMENT#page2.tif
source=PCT ASSIGNMENT#page3.tif

Attorney Docket No. 5191-PCT

ASSIGNMENT OF INVENTION

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of one dollar ($1.00) and for other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,

ASSIGNOR(S):

ASSIGNOR(S): *(given name followed by family name)*	**citizen(s) of:**	**residing at:**
1) Joachim RUDOLPH	Germany	308 North River Street Guilford, CT 06437 United States of America
2) Philip WICKENS	Canada	9 Michaels Way Wallingford, CT 06492 United States of America
3) Chih-Yuan CHUANG	Taiwan	2753 South Norfolk St., #310 San Mateo, CA 94403 United States of America
4) Libing CHEN	P.R. China	40 Barberry Ct. Milford, CT 06460 United States of America
5) Steven MAGNUSON	Canada	12 Killen Road Wallingford, CT 06492 United States of America
6) Alan OLAGUE	U.S.A.	10 Summit Avenue Shelton, CT 06484 United States of America
7) Ning QI	P.R. China	109 Kaye Vue Dr., 1E Hamden, CT 06514 United States of America

hereby sell(s), assign(s) and transfer(s) to

ASSIGNEE: Bayer Pharmaceuticals Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut 06516, United States of America, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America, and its successors, assigns and legal representatives,

the entire right, title and interest in and to, including the right to claim priority from, the invention(s) disclosed in

International Application Number PCT/US2005/005794, filed on 24 Feb 2005, which is entitled: Heteroarylaminopyrazole Derivatives Useful for the Treatment of Diabetes

and any legal equivalent thereof in a foreign country,

and in and to all Letters Patent and equivalents thereof to be obtained for said invention in all countries by the above application or any continuation, division, renewal, substitute or equivalent thereof, as well as to any reissue, reexamination, patent term restoration, or equivalent thereto.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment, and that ASSIGNEE will, upon ASSIGNEE's request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said invention(s) and said Letters Patent and legal equivalents as may be known and accessible to ASSIGN R, and ASSIGNOR will testify as to the same in any interference, litigation or other proceeding related thereto, and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative(s) any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention(s) and said Letters Patent and said equivalents thereof which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

This assignment is being executed before the filing of the International Application. The undersigned hereby grant(s) to Assignee the power to insert on this assignment the International Application Number, filing date, and any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document.

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto respectively set hand and seal on the date(s) shown below:

NAME OF INVENTOR	SIGNATURE	DATE (MM/DD/YY)
1) Joachim RUDOLPH	J. Rudolph	02-14-05
2) Philip WICKENS	Philip Wickens	02/15/05
3) Chih-Yuan CHUANG		01/19/05

Attorney Docket No. 5191-PCT

4) Libing CHEN	Libing Chen	2-14-05
5) Steven MAGNUSON		2-14-05
6) Alan OLAGUE		2/15/05
7) Ning QI		2-14-05

AT
18

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.22/06a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A 431743

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

7 de Agosto de 2006

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL

21 de Julio de 2006.

Por autorización del
Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Firma Ilegible

T. WALLACE
Funcionario de Autenticaciones

Sello: Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos * Departamento de Comercio *

200
19

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1
Versión Formulario v1.1

CLASE DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
CLASE DE TRANSFERENCIA:	CESIÓN

INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:

Nombre	Fecha de Firma
Joachim Rudolph	02/14/2005
Phillip Wickens	02/15/2005
Chih-Yuan Chuang	01/19/2005
Libing Chen	02/14/2005
Steven Magnuson	02/14/2005
Alan Olague	02/15/2005
Ning Qi	02/14/2005

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA

Nombre:	Bayer Pharmaceuticals Corporation
Dirección:	400 Morgan Lane
Dirección Interna:	Law & Patents
Ciudad:	West Haven
Estado/País:	CONNECTICUT
Código Postal:	06516

NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1

Clase de Propiedad	Número
Número PCT:	US0505794

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de Fax: (203)812-6459
Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.
Teléfono: 203-812-2786
Dirección electrónica: mariellen.chapdelaine.b@bayer.com
Nombre del Corresponsal: Jeffrey Greenman
Línea de Dirección 1: 400 Morgan Lane
Línea de Dirección 2: Law & Patents
Línea de Dirección 4: West Haven, CONNECTICUT 06516

PATENTE

500128714 ROLLO: 017973 CUADRO: 0725

NÚMERO ASUNTO APODERADO:	5191 PCT
NOMBRE DEL REMITENTE:	Susan M. Pellegrino

Total Anexos: 3
Fuente=CESIÓN PCT#page1.tif
Fuente=CESIÓN PCT#page2.tif
Fuente=CESIÓN PCT #page3.tif

21
20

CESIÓN DE INVENCIÓN

En contraprestación por el pago del CESIONARIO al CEDENTE de la suma de un dólar ($1.00) y por otras contraprestaciones legales y valiosas, el recibo de las cuales se reconoce por el presente:

CEDENTE(S): (Nombre seguido por el apellido)	ciudadano(s) de:	domiciliado(s) en:
1) Joachim RUDOLPH	Alemania	308 North River Street Guilford, CT 06437 Estados Unidos de América
2) Phillip WICKENS	Canadá	9 Michaels Way Wallingford, CT 06492 Estados Unidos de América
3) Chih-Yuan CHUANG	Taiwán	2753 South Norfolk St., #310 San Mateo, CA 94403 Estados Unidos de América
4) Libing CHEN	República Popular de China	40 Barberry Ct. Milford, CT 06460 Estados Unidos de América
5) Steven MAGNUSON	Canadá	12 Killen Road Wallingford, CT 06492 Estados Unidos de América
6) Alan OLAGUE	Estados Unidos de América	10 Summit Avenue Shelton, CT 06484 Estados Unidos de América
7) Ning Qi	República Popular de China	109 Kaye Vue Dr., 1E Hamden, CT 06514 Estados Unidos de América

por el presente vende(n), cede(n) y transfiere(n) al CESIONARIO: Bayer Pharmaceuticals Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut 06516, Estados Unidos de América, una sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales,

PATENTE
ROLLO: 017973 MARCO: 0727

todo el derecho, título e interés en y a, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la(s) invención(es) divulgada(s) en la

Solicitud Internacional Número PCT/US2005/005794, presentada el 24 de Febrero de 2005, la cual se titula: Derivados de heteroarilaminopirazol útiles para el tratamiento de la diabetes

y a cualquier equivalente legal de la misma en países extranjeros,

así como en y a todas las Patentes de Invención y equivalentes de las mismas que sean obtenidas para dicha invención en todos los países por la solicitud anterior y todas las continuaciones, divisiones, renovaciones, sustituciones o equivalentes de los mismos, así como a todas las nuevas publicaciones, nuevos exámenes, reestablecimientos de términos de patentes, o equivalentes de los mismos.

El CEDENTE por el presente garantiza que no ha realizado ni realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que pueda presentar conflicto con esta cesión y que al CESIONARIO, a petición del mismo CESIONARIO, le serán diligentemente entregados todos los hechos y documentos pertinentes relativos a dicha(s) invención(es) y dichas patentes y equivalentes legales que sean del conocimiento y accesibles al CEDENTE, y el CEDENTE testificará respecto a los mismos en todas las interferencias, litigios u otros procesos relacionados con las mismas y suscribirá y entregará diligentemente al CESIONARIO o a su(s) representante(s) legal(es) cualquiera y todos los documentos, instrumentos o declaraciones juramentadas que se requieran para solicitar, obtener, mantener, expedir y hacer valer dicha solicitud, dicha(s) invención(es) y dichas Patentes y dichos equivalentes de las mismos que puedan ser necesarios o convenientes para realizar los objetos del presente.

Esta Cesión se suscribe antes de la presentación de la Solicitud Internacional. Los suscritos por el presente le otorgan al Cesionario el poder para inscribir en esta cesión el número de solicitud internacional, la fecha de presentación y cualquier otra identificación que pueda ser necesaria o conveniente con el fin de cumplir con las normas de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos para el registro de este documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo/nosotros hemos fijado respectivamente mí/nuestra firma(s) y sello(s) en las fechas que se describen a continuación:

Nombre del Inventor	Firma del Inventor	Fecha (MM/DD/AA)
1) Joachim Rudolph	*Firma Ilegible*	*02-19-05*
2) Phillip Wickens	*Firma Ilegible*	*02/5/05*
3) Chih-Yuan Chuang	*Firma Ilegible*	*01/19/05*

PATENTE

ROLLO: 017973 MARCO: 0728

4) Libing Chen	*Firma Ilegible*	*2-14-05*
5) Steven Magnuson	*Firma Ilegible*	*2-14-05*
6) Alan Olague	*Firma Ilegible*	*2/15/05*
7) Ning Qi	*Firma Ilegible*	*2-14-05*

PATENTE

REGISTRADO 07/21/2006 ROLLO: 017973 MARCO: 0729

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

   Este documento público

2. ha sido firmado por T. Wallace

3. actuando en calidad de Funcionario de Autenticaciones

4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Marcas Y Patentes de los Estados Unidos

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el catorce de Agosto de 2006

7. por *Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 06030751-13

9. Sello/estampilla: 10. Firma:

Firma Ilegible

Joan C. Hampton

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-8130/WPCL002G/COLO 14125-841-012-7

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 26 SEP 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS

NOTARIO SEXTO ENCARGADO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 September 2005 (22.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/086656 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 403/12, A61K 31/4155

(21) International Application Number: PCT/US2005/005794

(22) International Filing Date: 24 February 2005 (24.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/548,331 27 February 2004 (27.02.2004) US
60/572,906 20 May 2004 (20.05.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION [US/US]; 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): RUDOLPH, Joachim [DE/US]; 308 North River Street, Guilford, CT 06437 (US). WICKENS, Philip [CA/US]; 9 Michaels Way, Wallinford, CT 06492 (US). CHUANG, Chih-Yuan [—/US]; 2753 South Norfolk St. #310, San Mateo, CA 94403 (US). CHEN, Libing [CN/US]; 40 Barberry Ct., Milford, CT 06460 (US). MAGNUSON, Steven [CA/US]; 12 Killen Road, Wallingford, CT 06492 (US). OLAGUE, Alan [US/US]; 10 Summit Avenue, Shelton, CT 06484 (US). QI, Ning [CN/US]; 109 Kaye Vue Dr. #1E, Hamden, CT 06514 (US).

(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Pharmaceuticals Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

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

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report: 29 December 2005

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

(54) Title: HETEROARYLAMINOPYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DIABETES

(57) Abstract: The present invention relates to heteroarylaminopyrazole compounds, pharmaceutical compositions, and methods for treating diabetes and related disorders.

WO 2005/086656 A3

Heteroarylaminopyrazole Derivatives Useful for the Treatment of Diabetes

[001] This application claims benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/548,331; filed on February 27, 2004, and U.S. Provisional Application Serial No. 60/572,906; filed May 20, 2004, the contents of which are incorporated herein by reference in their entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[002] The present invention relates to heteroarylaminopyrazole compounds, pharmaceutical compositions, and methods for treating diabetes and related disorders.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[003] Diabetes is characterized by impaired glucose metabolism manifesting itself among other things by an elevated blood glucose level in the diabetic patient. Underlying defects lead to a classification of diabetes into two major groups. Type 1 diabetes, or insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), arises when patients lack insulin-producing beta-cells in their pancreatic glands. Type 2 diabetes, or non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), occurs in patients with impaired beta-cell function and alterations in insulin action.

[004] The current treatment for type 1 diabetic patients is injection of insulin, while the majority of type 2 diabetic patients are treated with agents that stimulate beta-cell function or with agents that enhance the tissue sensitivity of the patients towards insulin. The drugs presently used to treat type 2 diabetes include alpha-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, insulin secretagogues, and metformin.

[005] Over time, almost one-half of type 2 diabetic subjects lose their response to these agents. Insulin treatment is instituted after diet, exercise, and oral medications have failed to adequately control blood glucose. The drawbacks of insulin treatment are the need for drug injection, the potential for hypoglycemia, and weight gain.

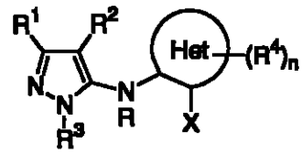
[006] Because of the problems with current treatments, new therapies to treat type 2 diabetes are needed. In particular, new treatments to retain normal (glucose-dependent) insulin secretion are needed. Such new drugs should have the following characteristics: dependency on glucose for promoting insulin secretion (*i.e.*, compounds that stimulate insulin secretion only in the presence of elevated blood glucose); low primary and secondary failure rates; and preservation of islet cell function.

[007] INS-1 cells are a model for islet beta-cell insulin secretion. When maintained in the presence of beta-mercaptoethanol, these cells retain many of the characteristics of islet beta-cells *in situ*. The cells secrete insulin in response to physiologically relevant glucose concentrations with an EC_{50} of 6 mM glucose (Hohmeier, et al., Diabetes 49:424, 2002). These cells also secrete

insulin in response to multiple known secretagogues, including agents that elevate intracellular cyclic AMP, nutrients other than glucose, and potassium chloride. This characteristic of INS-1 cells further demonstrates that the cells retain many of the signaling pathways that are involved in the insulin secretory response, and as such are suitable for identifying compounds that affect these pathways. INS-1 cells are therefore useful tools for identifying compounds that stimulate insulin secretion in the presence of glucose, and such compounds are useful in the treatment of diabetes and related disorders.

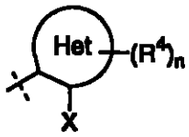
DESCRIPTION OF THE INVENTION

[008] The invention provides heteroarylaminopyrazole derivatives of Formula (I)

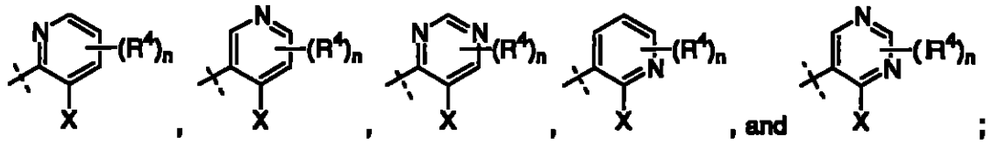


(I)

wherein



is a substituted heterocyclic aromatic ring radical selected from



R is H, or (C_1-C_8)alkyl;

R^1 is H,

(C_1-C_8)alkyl optionally substituted with phenyl, said phenyl being optionally substituted with halo, or [tri(C_1-C_4)alkyl]allyl,

(C_3-C_8)alkenyl,

(C_3-C_8)alkynyl,

(C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl, CF_3, and halo,

(C_1-C_3)haloalkyl, or

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, (C_1-C_3)haloalkyl, (C_1-C_3)haloalkoxy, and cyano;

R^2 is H,
halo,
(C_1-C_8)alkyl,
pyridyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, halo, and (C_1-C_8)alkyl,
phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo,
pyrimidyl,
thienyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo,
benzothienyl, optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo,
or
furyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo;

R^3 is (C_1-C_8)alkyl,
(C_3-C_8)cycloalkyl,
(C_2-C_3)haloalkyl or
phenyl optionally substituted with up to four substituents selected from the group consisting of
(C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
halo,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_8)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkoxy,
(C_1-C_8)alkylthio, and
cyano;

R^4 is (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
(C_1-C_8)alkoxy,
(C_1-C_8)alkylthio,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, or
halo;

n = 0, 1, 2, or 3;

X is CO_2R^7, $CONR^5R^6$, or SO_2NH_2;

R^5 is H, (C_1-C_3)alkyl, phenyl optionally substituted with halo or benzyl optionally substituted on the phenyl ring with halo;

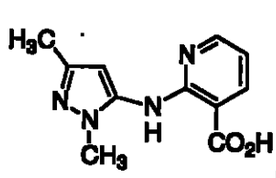
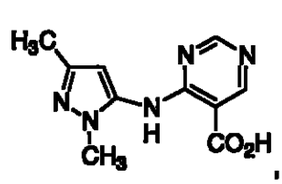
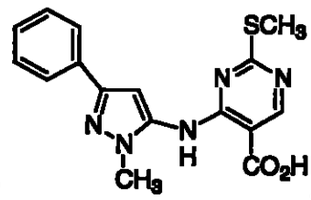
R^6 is H or (C_1-C_3)alkyl;

or

R^5 and R^6, taken together with N atom to which they are attached, may form a piperidine, morpholine, thiomorpholine, or piperazine ring said piperazine optionally substituted on N with (C_1-C_3)alkyl;

R^7 is H,
(C_1-C_3)alkyl,
benzyl optionally substituted on the aryl ring with up to two substituents selected from the group consisting of
halo,
(C_1-C_3)alkyl,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, and
(C_1-C_3)alkylthio;
phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of
(C_1-C_3)alkyl,
halo,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, and
(C_1-C_3)alkylthio;

and pharmaceutically acceptable salts thereof;
provided that the compound of Formula (I) is not


,

, or

.

[009] The terms identified above have the following meaning throughout:
The term "halo" means F, Br, Cl, and I.

30
29

[010] The terms "(C_1-C_3)alkyl" and "(C_1-C_6)alkyl" mean a linear or branched saturated hydrocarbon radical having from about 1 to about 3 C atoms or about 1 to about 6 C atoms, respectively. Such groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, and the like.

[011] The term "(C_3-C_6)alkenyl" means a linear or branched unsaturated hydrocarbon radical containing a double bond and from about 3 to about 6 carbon atoms. The double bond may be between any two available carbon atoms in the chain. Such groups include, but are not limited to, allyl, isopropenyl, 2-butenyl, 2-ethyl-2-butenyl, 1-hexenyl, and the like.

[012] The term "(C_3-C_6)alkynyl" means a linear or branched unsaturated hydrocarbon radical containing a triple bond and from about 3 to about 6 carbon atoms. The triple bond may be between any two available carbon atoms in the chain. Such groups include, but are not limited to, propargyl, 2-butynyl, 1-methyl-2-butynyl, 3-hexynyl, and the like.

[013] The term "(C_3-C_6)cycloalkyl" includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

[014] The terms "(C_1-C_4)alkoxy" and "(C_1-C_6)alkoxy" mean a linear or branched saturated hydrocarbon radical having from about 1 to about 4 C atoms and from 1 to about 6 C atoms, respectively, said radical being attached to an O atom. The O atom is the atom through which the alkoxy substituent is attached to the rest of the molecule. Such groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, and the like.

[015] The term "(C_1-C_3)haloalkoxy" means a (C_1-C_3)alkoxy group substituted on C with a halogen atom. Such groups include, but are not limited to, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 3-chloropropoxy, 1-fluoro-2,2,-dichloroethoxy, and the like.

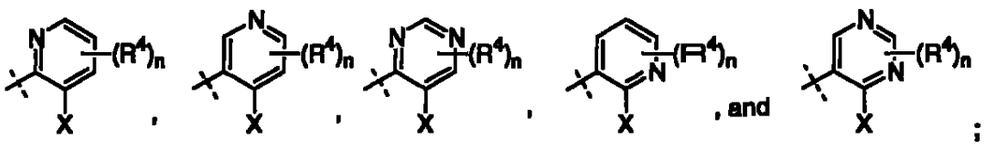
[016] The terms "(C_1-C_3)haloalkyl" and "(C_2-C_3)haloalkyl" mean a (C_1-C_3)alkyl group and a (C_2-C_3)alkyl group, respectively, substituted on C with a halogen atom. Such groups include, but are not limited to, trifluoromethyl, difluoroethyl, 1-fluoro-2,2-dichloroethyl, 3-chloropropyl, 4-bromohexyl, and the like.

[017] The term "[tri(C_1-C_4)alkylsilyl]" means a Si radical bearing three (C_1-C_4)alkyl substituents, each substituent being independently selected. The Si atom is the atom through which the radical is attached to the rest of the molecule. Such groups include, but are not limited to, trimethylsilyl, *tert*-butyl-dimethylsilyl, and the like.

[018] The term "(C_1-C_6)alkylthio" means a linear or branched saturated hydrocarbon radical having from about 1 to about 6 C atoms, said radical being attached to an S atom. The S atom is the atom through which the alkylthio substituent is attached to the rest of the molecule. Such groups include, but are not limited to, methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, and the like.

[019] The term "optionally substituted" means that the moiety so modified may have from none to up to at least the highest number of substituents indicated. Each substituent may replace any H atom on the moiety so modified as of as the replacement is chemically possible and chemically stable. When there are two or more substituents on any moiety, each substituent is chosen independently from any other substituent and can, accordingly, be the same or different.

[020] In Formula (I), the attachment point of the heterocyclic ring radicals



is the bond marked with a dashed line (- - -). The X group on each radical is fixed at the position *ortho* to the attachment point of the radical. The optional R^4 groups (up to n) on the radical may be located at any available C atom.

Alternative Forms Of Novel Compounds

[021] Also included in the compounds of the present invention are (a) the stereoisomers thereof, (b) the pharmaceutically-acceptable salts thereof, (c) the tautomers thereof, (d) the protected acids and the conjugate acids thereof, and (e) the prodrugs thereof.

[022] The stereoisomers of these compounds may include, but are not limited to, enantiomers, diastereomers, racemic mixtures, and combinations thereof. Such stereoisomers may be prepared and separated using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds of the present invention. Isomers may include geometric isomers. Examples of geometric isomers include, but are not limited to, cis isomers or trans isomers across a double bond. Other isomers are contemplated among the compounds of the present invention. The isomers may be used either in pure form or in admixture with other isomers of the inhibitors described above.

[023] Pharmaceutically-acceptable salts of the compounds of the present invention include salts commonly used to form alkali metal salts or form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically-acceptable. Suitable pharmaceutically-acceptable acid addition salts may be prepared from an inorganic acid or from an organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, heterocyclic, carboxylic, and sulfonic classes of organic acids. Examples of organic and sulfonic classes of organic acids includes, but are not limited to, formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, 4-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, 2-hydroxyethanesulfonic, toluenesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, stearic, algenic, *N*-hydroxybutyric, salicylic, galactaric, and galacturonic acid, and combinations thereof.

[024] Tautomers of the compounds of the invention are encompassed by the present invention. Thus, for example, a carbonyl includes its hydroxy tautomer.

[025] The protected acids include, but are not limited to, esters, hydroxyamino derivatives, amides and sulfonamides.

[026] The present invention includes the prodrugs and salts of the prodrugs. Formation of prodrugs is well known in the art in order to enhance the properties of the parent compound; such properties include solubility, absorption, biostability, and release time (*see, e.g., "Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems"* (Sixth Edition), edited by Ansel et al., publ. by Williams & Wilkins, pgs. 27-29, (1995), which is hereby incorporated by reference). Commonly used prodrugs are designed to take advantage of the major drug biotransformation reactions, and are also to be considered within the scope of the invention. Major drug biotransformation reactions include *N*-dealkylation, *O*-dealkylation, aliphatic hydroxylation, aromatic hydroxylation, *N*-oxidation, *S*-oxidation, deamination, hydrolysis reactions, glucuronidation, sulfation, and acetylation (*see, e.g., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 11-13, (1996), which is hereby incorporated by reference).

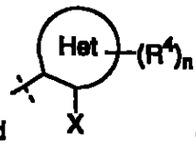
[027] A comprehensive list of the abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art appears in the first issue of each volume of the *Journal of Organic Chemistry*; this list is typically presented in a table entitled Standard List of Abbreviations. The abbreviations contained in said list, and all abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art are hereby incorporated by reference.

[028] For purposes of this invention, the chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside cover. The abbreviations contained in said list, and all abbreviations utilized by organic chemists of ordinary skill in the art are hereby incorporated by reference.

[029] For purposes of this invention, the chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87.

General Preparative Methods

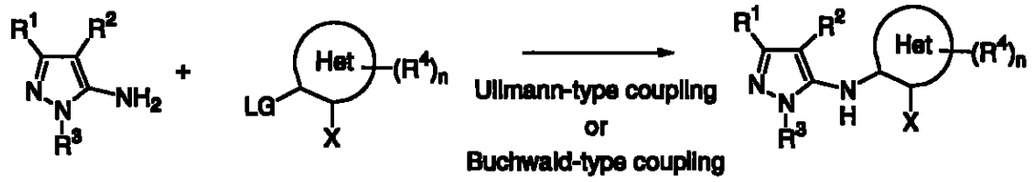
[030] In general, the compounds used in this invention may be prepared by standard techniques known in the art, by known processes analogous thereto, and/or by the processes described herein, using starting materials which are either commercially available or producible according to routine, conventional chemical methods. The following preparative methods are presented to aid the reader in the synthesis of the compounds of the present invention. Unless otherwise specified



In the reaction schemes the meanings of $R^1 - R^7$, X, and are the same as defined above.

[031] Reaction Scheme A illustrates general methods for the preparation of compounds of Formula (Ia) [(I) where R = H]. An aminopyrazole of Formula (III) is coupled with a 2-chloro-, 2-bromo-, 2-iodo-, or 2-trifluoromethylsulfonato-heteroaryl carboxylic acid, carboxylic ester, or carboxamide of Formula (IV), using Ullmann-type conditions (e.g., copper (II) acetate in DMF, heated in a sealed tube for 16 h). Alternatively, coupling of Formula (III) to a 2-chloro, 2-bromo, 2-iodo, or 2-trifluoromethylsulfonato- heteroaryl carboxylic ester, carboxamide or sulfonamide of Formula (IV) may also be conducted using Buchwald-type conditions (e.g., cesium carbonate, BINAP and a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$ or $Pd(OAc)_2$, in anhydrous toluene, heated to 110°C for 16 h under argon).

[032] Reaction Scheme A

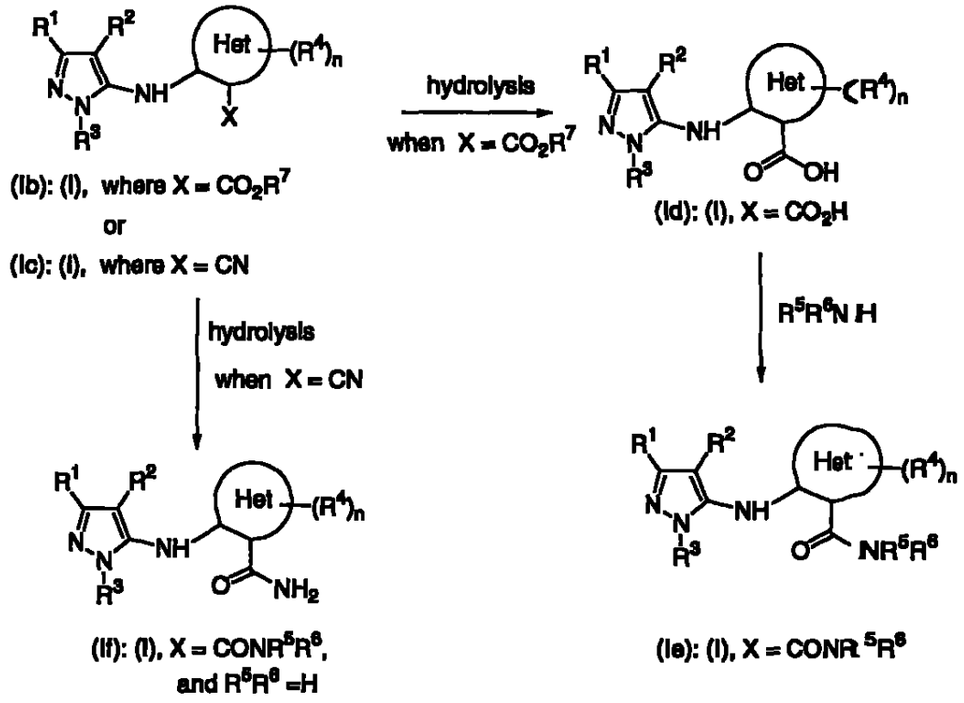


LG = Cl, Br, I, or -OTf

(III) (IV) (Ia)

[033] Reaction Scheme B illustrates the preparation of compounds of Formula (Id) [Formula (I) where X is COOH], and, and Formula (Ie) [Formula (I) where X is $CONR^5R^6$]. The ester compound of Formula (Ib), [Formula (I) where X is CO_2R^7), prepared as in Reaction Scheme A, is hydrolyzed to the acid compound of Formula (Id), usually in mild aqueous base. Formula (Id) can then be converted to amides of Formula (Ie) by reaction with an amine R^5R^6NH, optionally in the presence of a mixture of coupling agents such as HOBT, EDCI, and triethylamine. Alternatively, a nitrile compound of Formula (Ic) [Formula (I) where X is CN] may be directly hydrolyzed in aqueous base to provide the primary amide compound of Formula (If) [Formula (I) where X is $CONR^5R^6$ and R^5 and R^6 are H].

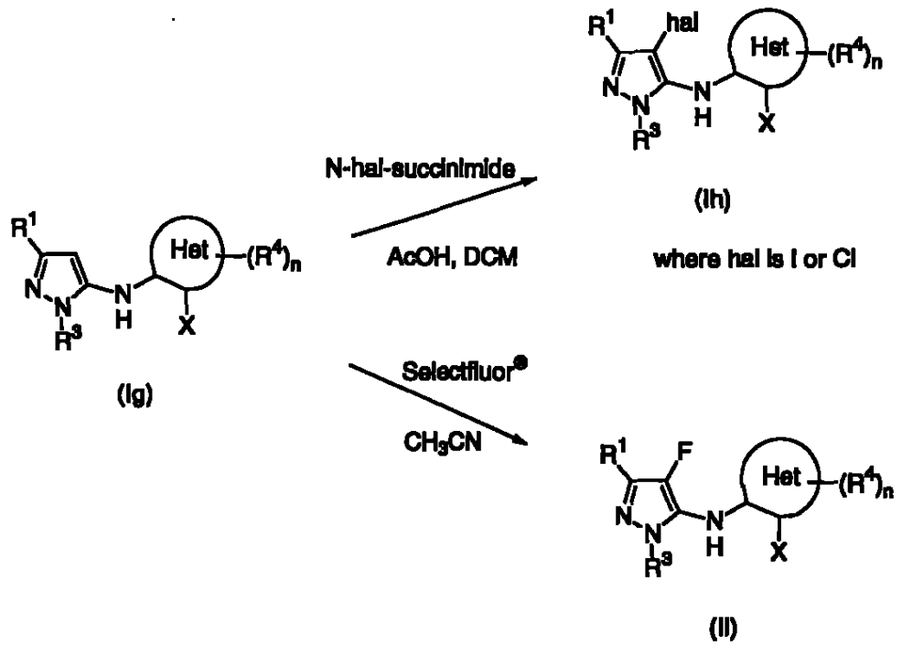
[034] Reaction Scheme B



[035] Reaction Scheme C illustrates the general method for preparation of Formula (I) compounds where R^2 is Iodo, chloro or fluoro. The compound of Formula (Ig) [Formula (I) where R^2 is H] can be iodinated or chlorinated with a reagent such as N-Iodosuccinimide (NIS) or N-chlorosuccinimide (NCS) to produce the compound of Formula (Ih) [Formula (I) where R^2 is I or Cl]. Similarly, treatment of the Formula (Ig) compound with a fluorinating agent such as Selectfluor® provides compounds of Formula (Ii) [Formula (I) where R^2 is F].

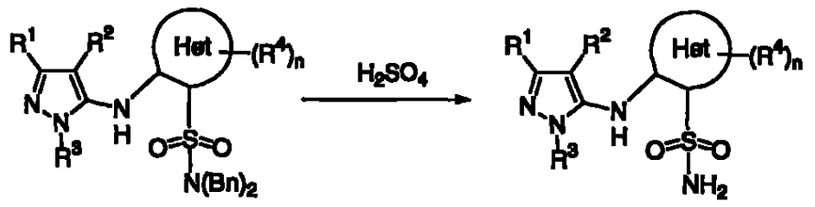
35
34

[036] Reaction Scheme C



[037] Reaction Scheme D outlines the general method for preparation of Formula (I) compounds in which X = SO_2NH_2. The *N,N*-dibenzylsulfonamide compound of Formula (Ij) is prepared by using the Buchwald-type coupling reaction as described in Reaction Scheme A and can be de-benzylated with sulfuric acid to give the compound of Formula (Ik).

[038] Reaction Scheme D

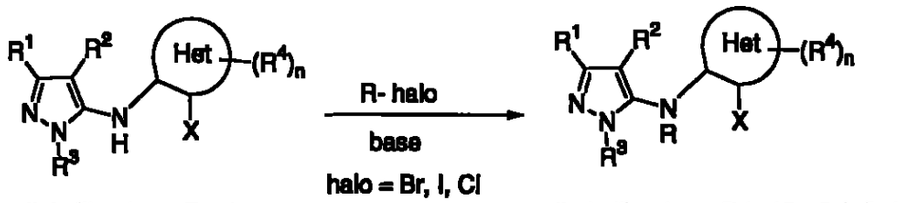


(Ij): (I), X = $SO_2N(Bn)_2$ (Ik): (I), X = SO_2NH_2

[039] The compounds of Formula (Im) where R is (C_1-C_6)alkyl are prepared by *N*-alkylation of the corresponding Formula (Ia) compounds where R is H, using standard conditions such as those shown in Reaction Scheme E. Such conditions include an alkylating agent such as iodomethane, and a base such as sodium hydride, and the reaction is carried out in inert solvent such as DMF. In the case where X is a carboxylic ester, standard hydrolysis (i.e., NaOH, H_2O) is carried out to give the compounds of Formula (I) where R is alkyl and X is CO_2H.

36
35

[040] Reaction Scheme E



(Ia): (I), where R = H

(Im): (I), where R is $(C_1$-$C_8)$alkyl

when X = CO_2alkyl,
an additional hydrolysis step
gives (I),
where R is $(C_1$-$C_8)$alkyl
and X = CO_2H

Synthesis of Intermediates

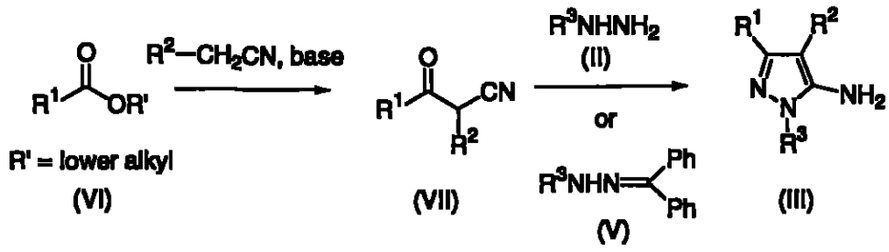
[041] Intermediates are either commercially available, or are prepared by standard methods known in the art and/or by analogy to one of the procedures shown below.

5-Aminopyrazoles

[042] 5-Aminopyrazole starting materials of Formula (III) are either commercially available or can be prepared as shown in Reaction Schemes F, G, or H.

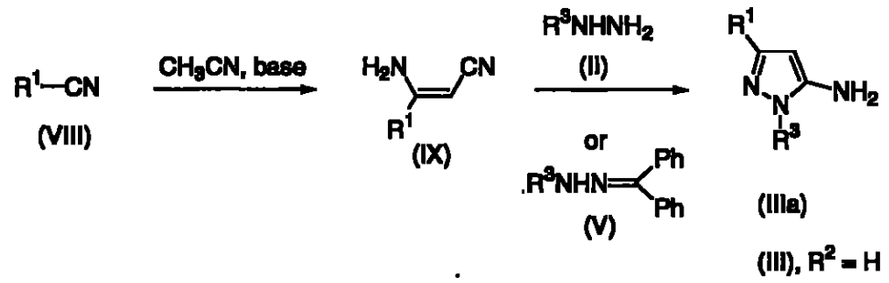
[043] In Reaction Scheme F, condensation of an optionally substituted acetonitrile with an appropriately substituted ester (VI), and base, gives the cyanoketone (VII). Esters of Formula (VI) where R^1 is an optionally substituted phenyl, can be prepared, if necessary, from the corresponding bromo compound of Formula R^1-Br, for example, by reaction with BuLi and CO_2 to form an acid of Formula R^1-COOH, which can be esterified to (VI). The compound of formula (VII) is then allowed to react with a substituted hydrazine of Formula (II) or a substituted hydrazone of Formula (V) to give the desired aminopyrazole (III). If the cyanoketone (VII) is commercially available, the first step is omitted.

[044] Reaction Scheme F



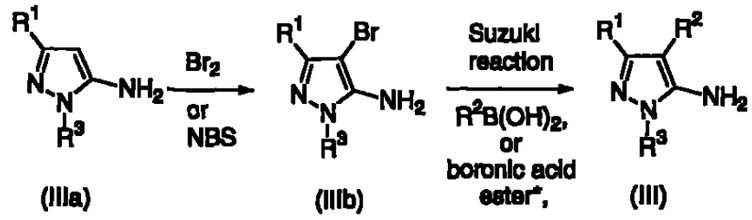
[045] In Reaction Scheme G, a nitrile of Formula (VIII) is allowed to react with acetonitrile to form the enaminonitrile (IX), then allowed to react with the hydrazine (II) or hydrazone (V) to form (IIIa) [(III) where R^2 = H].

[046] Reaction Scheme G



[047] Reaction Scheme H illustrates how the aminopyrazole of Formula (IIIa) may be converted to other aminopyrazoles of Formula (III) by bromination and Suzuki coupling reaction to introduce an R^2 group other than H.

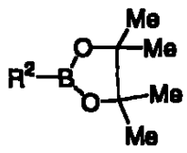
[048] Reaction Scheme H



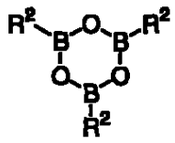
(IIIa) (IIIb) (III)

*Suitable boronic acid esters include

$R^2B(OR')_2$ where R' is a lower alkyl group, or two R' groups may form a ring such as



and trimeric boronic acid esters such as

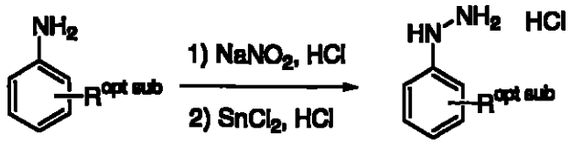


[049] Examples of preparations of aminopyrazoles are shown in the descriptions of Intermediates B-I, below.

Hydrazines and Hydrazones

[050] Hydrazine and hydrazone starting materials of Formula (II) and Formula (V), respectively, are either commercially available or, in the case of phenyl hydrazines (R^3 = optionally substituted phenyl), can be prepared as shown in Reaction Scheme I, in which a substituted aniline is converted into a diazonium salt intermediate which is subsequently reduced using tin(II)chloride as the reductant.

[051] Reaction Scheme I

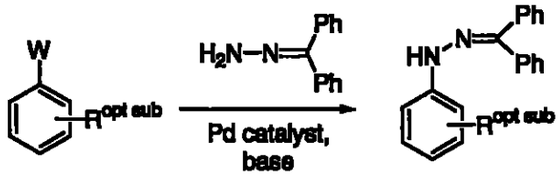


$R^{opt\ sub}$ = an optional substituent

(IIa), [(II), R^3 = optionally substituted phenyl]

[052] N-phenylhydrazones can be prepared as shown in Reaction Scheme J, from a phenyl halide or phenyl trifluoromethanesulfonate and a hydrazone, such as benzophenone hydrazone, in the presence of a Pd catalyst and a base.

[053] Reaction Scheme J



$R^{opt\ sub}$ = an optional substituent

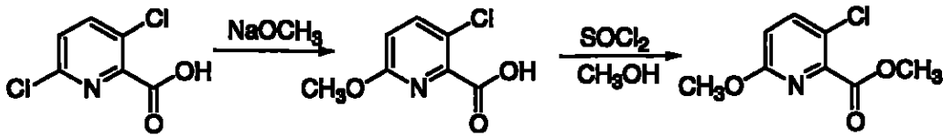
W = Cl, Br, I, or OTf

[054] An example of a preparation of an arylhydrazine is shown in the description of Intermediate A, below. Preparative examples of arylhydrazones are shown in the descriptions of Intermediate B, step 1, and Intermediate C, step 2.

Halopyridine and Halopyrimidine Carboxylic Acid and Sulfonamide Derivatives

[055] The halopyridine- and halopyrimidine carboxylic acid derivatives used in the coupling reactions with 5-aminopyrazoles were either commercially available or prepared by straightforward means well known in the art. Other substituents on the pyridine or pyrimidine can be introduced by standard means, such as that shown in Reaction Scheme K for the preparation of methyl 3-chloro-6-methoxypyridine-2-carboxylate.

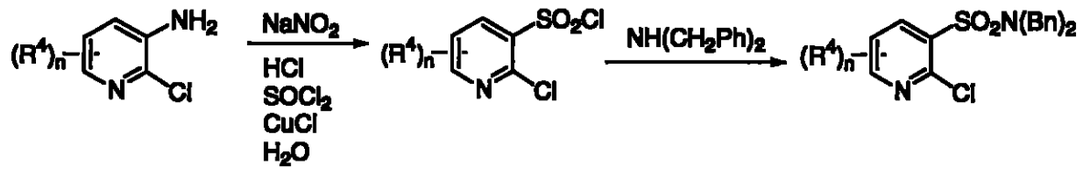
[056] Reaction Scheme K



An example of one such preparation is shown in the description of Intermediate J below.

[057] The synthesis of a 2-halopyridine sulfonamide intermediate is illustrated in Reaction Scheme L. The 2-chloro-3-aminopyridine is converted to the 2-chloropyridinesulfonyl chloride by reaction with sodium nitrite/acid and sulfuryl chloride. This compound is then allowed to react with dibenzylamine to provide the desired 2-chloropyridine 3-sulfonamide intermediate. This compound may then be carried on to a final product using the methods described in Reaction Schemes A and D.

[058] Reaction Scheme L



Specific Examples of the Invention

[059] The following specific examples are presented to illustrate the invention described herein, but should not be construed as limiting the scope of the invention in any way.

Abbreviations and Acronyms

[060] When the following abbreviations are used throughout the disclosure, they have the following meaning:

abs	absolute
Ac	acetyl
AcOH	acetic acid
amu	atomic mass unit
aq	aqueous
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Boc	*t*-butoxycarbonyl
$BTMAICl_2$	benzyltrimethylammonium dichloriodate
Bu	butyl
$CDCl_3$	deuterochloroform
CDI	carbonyl diimidazole

Celite®	brand of diatomaceous earth filtering agent, registered trademark of Celite Corporation
CI-MS	chemical ionization mass spectroscopy
conc	concentrated
d	doublet
DCM	dichloromethane
dd	doublet of doublet
ddd	doublet of doublet of doublet
DMAP	4-(*N,N*-dimethyl)amino pyridine
DMF	*N,N*-dimethyl formamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DMSO-d_6	dimethylsulfoxide-d_6
DOWEX® 66	Dowex hydroxide, weakly basic anion, macroporous, 25-50 mesh
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
EI	electron impact ionization
EI – MS	electron impact – mass spectrometry
equiv	equivalent
ES – MS	electrospray mass spectrometry
Et	ethyl
Et_2O	diethyl ether
Et_3N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
g	gram
GC–MS	gas chromatography – mass spectrometry
h	hour(s)
Hex	hexanes
^1H NMR	proton nuclear magnetic resonance
HOAT	1-hydroxy-7-aza-benzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high-performance liquid chromatography
HPLC ES-MS	high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectroscopy
KO*t*Bu	potassium *tert*-butoxide
L	liter
LC-MS	liquid chromatography / mass spectroscopy
LDA	lithium diisopropylamide
m	multiplet
M	molar

mL	milliliter
m/z	mass over charge
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
mg	milligram
MHz	megahertz
min	minute(s)
mmol	millimole
mol	mole
mp	melting point
MS	mass spectrometry
N	*normal*
NaOAc	sodium acetate
NBS	*N*-bromosuccinimide
NCS	*N*-chlorosuccinimide
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMM	4-methylmorpholine
NMR	*nuclear magnetic resonance*
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
$Pd(OAc)_2$	palladium acetate
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
Pd/C	palladium on carbon
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
Ph	phenyl
ppm	parts per million
Pr	propyl
psi	pounds per square inch
PTSA	*p*-toluenesulfonic acid
q	quartet
qt	quintet
R_f	TLC retention factor
rt	room temperature
RT	retention time (HPLC)
s	singlet
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	*tert*-butyldimethylsilyl
TBDMSCl	*tert*-butyldimethylsilyl chloride
TBS	*tert*-butyldimethylsilyl

43
42

TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
v/v	volume per unit volume
vol	volume
w/w	weight per unit weight

General Experimental Methods

[061] Air and moisture sensitive liquids and solutions were transferred via syringe or cannula, and introduced into reaction vessels through rubber septa. Commercial grade reagents and solvents were used without further purification. The term "concentration under reduced pressure" refers to use of a Buchi rotary evaporator at approximately 15 mm of Hg. All temperatures are reported uncorrected in degrees Celsius (°C). Thin layer chromatography (TLC) was performed on EM Science pre-coated glass-backed silica gel 60 A F-254 250 µm plates. Column chromatography (flash chromatography) was performed on a Biotage system using 32-63 micron, 60 A, silica gel pre-packed cartridges. Purification using preparative reversed-phase HPLC chromatography were accomplished using a Gilson 215 system, typically using a YMC Pro-C18 AS-342 (150 x 20 mm I.D.) column. Typically, the mobile phase used was a mixture of H_2O (A) and MeCN (B). The water could be mixed or not with 0.1% TFA. A typical gradient was:

Time [min]	A: %	B: %	Flow [mL/min]
0.50	90.0	10.0	1.0
11.00	0.0	100.0	1.0
14.00	0.0	100.0	1.0
15.02	100.0	0.0	1.0

[062] Electron impact mass spectra (EI-MS) were obtained with a Hewlett Packard 5989A mass spectrometer equipped with a Hewlett Packard 5890 Gas Chromatograph with a J & W DB-5 column (0.25 µM coating; 30 m x 0.25 mm). The ion source was maintained at 250°C, and spectra were scanned from 50-800 amu at 2 sec per scan.

[063] High pressure liquid chromatography-electrospray mass spectra (LC-MS) were obtained using either a:

(A) Hewlett-Packard 1100 HPLC equipped with a quaternary pump, a variable wavelength detector set at 254 nm, a YMC pro C-18 column (2 x 23 mm, 120A), and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer with electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-1200 amu using a variable ion time according to the number of ions in the source. The eluents were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA, and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient

elution from 10% to 95% B over 3.5 minutes at a flow rate of 1.0 mL/min was used with an initial hold of 0.5 minutes and a final hold at 95% B of 0.5 minutes. Total run time was 6.5 minutes.

or

(B) Gilson HPLC system equipped with two Gilson 306 pumps, a Gilson 215 Autosampler, a Gilson diode array detector, a YMC Pro C-18 column (2 x 23mm, 120 A), and a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer with z-spray electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-800 amu over 1.5 seconds. ELSD (Evaporative Light Scattering Detector) data was also acquired as an analog channel. The eluents were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA, and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient elution from 10% to 90% B over 3.5 minutes at a flow rate of 1.5 mL/min was used with an initial hold of 0.5 minutes and a final hold at 90% B of 0.5 minutes. Total run time was 4.8 minutes. An extra switching valve was used for column switching and regeneration.

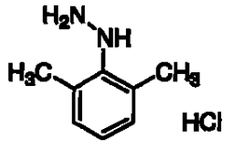
[064] Routine one-dimensional NMR spectroscopy was performed on 300/400 MHz Varian Mercury-plus spectrometers. The samples were dissolved in deuterated solvents obtained from Cambridge Isotope Labs, and transferred to 5mm ID Wilmad NMR tubes. The spectra were acquired at 293 K. The chemical shifts were recorded on the ppm scale and were referenced to the appropriate solvent signals, such as 2.49 ppm for DMSO-d_6, 1.93 ppm for CD_3CN, 3.30 ppm for CD_3OD, 5.32 ppm for CD_2Cl_2 and 7.26 ppm for $CDCl_3$ for ^1H spectra, and 39.5 ppm for DMSO-d_6, 1.3 ppm for CD_3CN, 49.0 ppm for CD_3OD, 53.8 ppm for CD_2Cl_2 and 77.0 ppm for $CDCl_3$ for ^{13}C spectra.

Synthesis of Intermediates

Hydrazines

[065] **Intermediate A**

Preparation of (2,6-dimethylphenyl) hydrazine hydrochloride



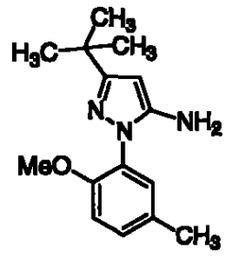
[066] To a cold (0°C) solution of 2,6-dimethylaniline (5.0 g, 41.3 mmol) in 50% aqueous HCl (45 mL), was added slowly under stirring a cold (0°C) solution of $NaNO_2$ (2.85 g, 41.3 mmol) in water (22.5 mL). The temperature was closely monitored during the addition and was not allowed to exceed 5°C. Upon completion of the addition, the bright orange solution containing the diazonium salt intermediate was stirred at the same temperature for 20 min. A mixture of $SnCl_2$ (11.0 g, 57.8 mmol) in conc HCl (30 mL) was added to the reaction mixture at 0°C over a period of ~5 min. The reaction mixture was then warmed to rt and stirred for 6 h. The precipitate was collected by filtration and washed with a small volume of cold water. Drying in vacuo afforded the

title compound as a white amorphous solid (7.00 g, 98%). The product was used in the next step without further purification. ES-MS *m/z* 137.0 (MH^+); HPLC RT (min) 1.09.

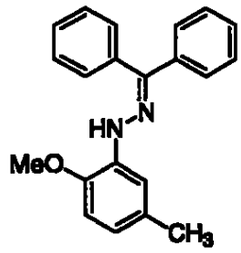
5-Aminopyrazoles

[067] **Intermediate B**

Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine

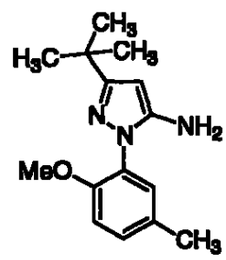


[068] Step 1: Preparation of diphenylmethanone (2-methoxy-5-methylphenyl)hydrazone



[069] To a stirred, degassed suspension of 3-Iodo-4-methoxytoluene (19.84 g, 80 mmol, 1 equiv), benzophenone hydrazone (17.99 g, 88 mmol, 1.1 equiv), Xantphos (93 mg, 0.16 mmol, 0.2 mol%), and $Pd(OAc)_2$ (36 mg, 0.16 mmol, 0.2 mol%) in anhydrous toluene (96 mL) was added NaOtBu (11.09 g, 112 mmol, 1.4 equiv) in one portion at rt. The mixture was heated to 85°C and stirred for 12 h. The reaction mixture was cooled, diluted with 200 mL EtOAc and 100 mL water, then the layers separated. The insoluble Pd residues were separated as the aqueous layer was removed. The organic phase was washed 2 x 100 mL water, then brine, and dried over Na_2SO_4. The solution was concentrated under reduced pressure, giving an orange-yellow solid. The solid was triturated in 50 mL MeOH, collected via filtration, and washed with 50 mL MeOH. Drying under suction gave the title compound as a yellow solid (24.16 g, 95% yield). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.53 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.46 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.79 (s, 1H). ES-MS *m/z* 317.1 (MH^+); HPLC RT (min) 4.26.

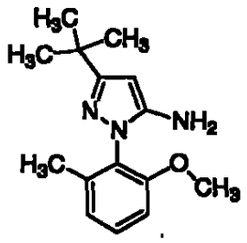
[070] Step 2: Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



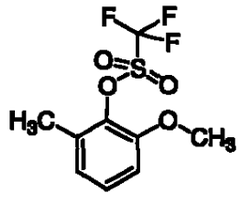
[071] A suspension of the product in step 1 (20.0 g; 83.2 mmol; 1 equiv), 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile (23.75 g; 189.6 mmol; 3 eq), and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (18.03 g; 94.8 mmol; 1.5 equiv) in abs. EtOH (400 mL) was heated to reflux and stirred for 12 h. The reaction color became yellow brown, then green. RP-HPLC showed 50-60% completion. The reaction was cooled to rt, then 100 mL of 1N HCl was added. The reaction was heated back to reflux and stirred for 12 h. RP-HPLC after this indicated completion of the reaction. The mixture was cooled and EtOH evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with 300 mL EtOAc and 100 mL of 1N HCl and the layers separated. The aqueous was extracted with EtOAc (4 x 75 mL). The combined organic and aqueous layers were analyzed via RP-HPLC; the organic was found to contain substantial amounts of product, PTSA and impurities, while the aqueous contained only desired product and some PTSA. Thus, the combined EtOAc was extracted with 2N HCl (4 x 50 mL). These combined acidic layers and the EtOAc layer were analyzed again; there was no product left in the organic layer, and significant product in the acidic layer. All combined acidic layers were washed once more with 100 mL Et_2O, then basified to pH ~8 by addition of solid $NaHCO_3$. This gave a pink solid, which was collected by filtration and washed with 2 x 50 mL water. The solid was triturated in 300 mL Et_2O, collected via filtration and washed with 100 mL Et_2O. Vacuum drying gave the title compound as an off-white solid (13.3 g, 81% yield). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H). ES-MS *m/z* 260.2 (MH^+); HPLC RT (min) 1.47.

[072] **Intermediate C**

Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



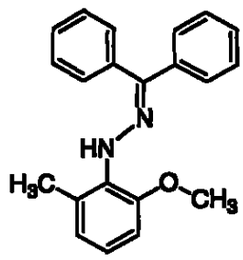
[073] Step 1: Preparation of 2-methoxy-6-methylphenyl trifluoromethanesulfonate



[074] To a mixture of 2-hydroxy-3-methoxytoluene (17.0 g, 0.123 mol) and triethylamine (19.72 mL, 0.141 mol) in dichloromethane (425 mL) was slowly added trifluoromethanesulfonic anhydride (45.13 g, 0.160 mol) under cooling at 0-5°C. The mixture was then warmed to rt and stirred for 2 h. TLC (Eluent - 5% EtOAc/Hexanes) indicated the disappearance of the starting material. The reaction mixture was concentrated to dryness under vacuum. Purification by silica gel

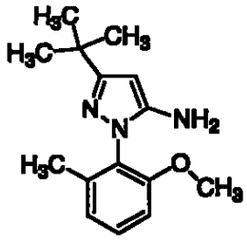
chromatography using a gradient of hexanes - 10% EtOAc/hexanes as eluent gave 34.37 g (99.4%) of 2-methoxy-6-methylphenyl trifluoromethanesulfonate as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.25 (t, 1H), 6.90 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); GC MS *m/z* 270 (M^+); RT (min) 8.70.

[075] Step 2: Preparation of diphenylmethanone (2-methoxy-6-methylphenyl)hydrazone



[076] A mixture of 2-methoxy-6-methylphenyl trifluoromethanesulfonate (3.0 g, 0.011 mol), benzophenone hydrazone (2.38 g, 0.012 mol), BINAP (0.691 g, 0.001 mol), and cesium carbonate (5.06 g, 0.016 mol) in toluene (50 mL) was degassed with nitrogen. Palladium (II) acetate (0.075 g, 0.33 mol) was added, and the mixture was heated to 100°C for 16 h. Reaction completion was judged by TLC (Eluent - 5% EtOAc/Hexanes). The mixture was cooled to rt, concentrated under vacuum, and purified by silica gel chromatography using a gradient of hexanes - 10% EtOAc/hexanes to afford 3.40 g (97%) of diphenylmethanone (2-methoxy-6-methylphenyl)hydrazone. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ES-MS *m/z* 317.1 (MH^+); HPLC RT (min) 4.23.

[077] Step 3: Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine

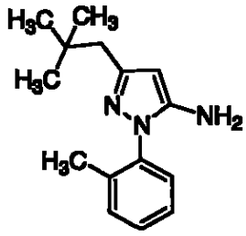


[078] A suspension of the diphenylmethanone (2-methoxy-6-methylphenyl)hydrazone (12.1 g, 0.038 mol), 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile (8.62 g, 0.069 mol), and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (43.65 g, 0.229 mol) in EtOH (217 mL) was heated to reflux for 16 h. The reaction was judged complete by TLC (Eluent - 5% EtOAc/Hexanes). The reaction mixture was cooled to rt and then concentrated under vacuum. The residue was suspended in water (150 mL) and extracted with diethyl ether (6 x 100 mL). The extraction of excess 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile was monitored by TLC (Eluent - 15% EtOAc/Hexanes). The aqueous layer was basified slowly with solid $NaHCO_3$ to pH ~9.0. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 200, 1 x 150 mL). The organic layer washed with water (150 mL), brine (100

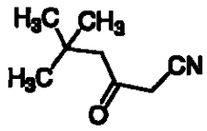
mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness under vacuum. The product was purified by silica gel chromatography using a gradient of 10-45% EtOAc/Hexanes as eluent, to give 3.28 g (33%) of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32 (t, 1H), 6.92(t, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); ES-MS *m/z* 260 (MH^+); HPLC RT (min) 1.46.

[079] **Intermediate D**

Preparation of 3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-ylamine

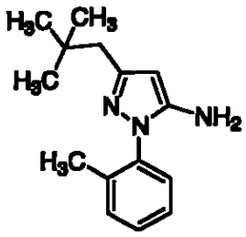


[080] Step 1: Preparation of 5,5-dimethyl-3-oxohexanenitrile



[081] In a 500 mL dried round-bottom flask, acetonitrile (6.31, 153.6 mmol) dissolved in THF (50 mL) was treated with LiHMDS (156.3 mL, 1.0 M solution in THF) at -78 °C. To this solution was added methyl 3,3-dimethylbutanoate in THF (50 mL) at -78 °C. The solution was warmed to rt, and $NaHCO_3$ (100 mL, saturated solution) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the desired product, which was used in the next step without purification. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 3.47 (s, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 1.03 (s, 9 H).

[082] Step 2: Preparation of 3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-ylamine

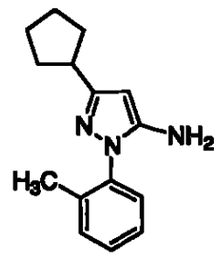


[083] In a mixture of 5,5-dimethyl-3-oxohexanenitrile (1.5 g, 10.77 mmol) (step 1) and (2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (1.62, 10.24 mmol) was added aq HCl (1 N, 150 mL), and the reaction mixture was refluxed for 16 h. The resulting solution was cooled to rt, basified to pH 8 with aqueous NaOH (1 N). The precipitate was collected, and the solid was dried in a vacuum oven at 60°C to give 1.6 g (61%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.27-7.38

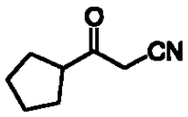
(m, 4 H), 5.42 (s, 1 H), 3.54 (br, s, 2 H), 2.40 (s, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 244.2 (MH^+); HPLC RT (min) 1.01.

[084] **Intermediate E**

Preparation of 3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine

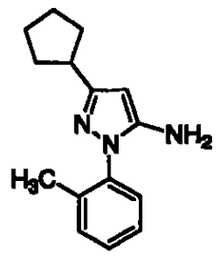


[085] Step 1: Preparation of 3-cyclopentyl-3-oxopropanenitrile



[086] To a suspension of NaH (2.75 g, 68.7 mmol) in THF (15 mL) at 70°C was added dropwise a solution of methyl cyclopentanecarboxylate (8.00 g, 62.4 mmol) and anhydrous acetonitrile (3.91 mL, 74.9 mmol) in THF (5 mL). The mixture was stirred for 16 h at 70 –72 °C, cooled to rt, and diluted with ethyl acetate and aqueous HCl. The organic layer was washed with water and brine and dried ($MgSO_4$). Removal of the solvent provided 3-cyclopentyl-3-oxopropanenitrile, which was used without further purification.

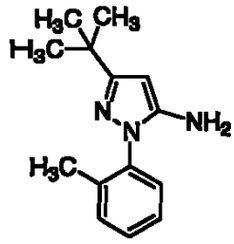
[087] Step 2: Preparation of 3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



[088] A solution of (2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (2.00 g, 14.6 mmol) and crude 3-cyclopentyl-3-oxopropanenitrile from the previous step (2.32 g, ~14.6 mmol) in toluene (6 mL) was heated to reflux for 16 h. Removal of the solvent under reduced pressure provided a residue which was purified by silica gel chromatography using hexane/EtOAc (3:1, v/v) as the eluent. Concentration under reduced pressure provided 3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine as a light orange solid (2.19 g, 62%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58-1.82 (m, 6H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.17-2.21 (s, 3H), 2.93-3.11 (m, 1H), 3.42-3.58 (s, 2H), 5.41-5.46 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 2H); ES-MS *m/z* 241.9 (MH^+); HPLC RT (min) 1.69.

[089] **Intermediate F**

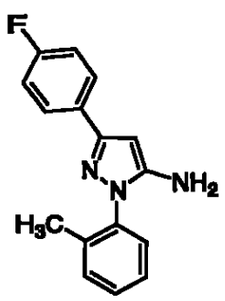
Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



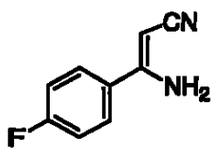
[090] 4,4-Dimethyl-3-oxopentanenitrile (36.7 g, 0.29 mol), (2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (47.7 g, 0.29 mol), and glacial acetic acid (7.03 g, 6.7 mL, 0.12 mol) were dissolved in abs ethanol (585 mL) and heated under reflux for 18 h. After removal of the solvent under reduced pressure, EtOAc and water (500 mL each) were added, then sodium bicarbonate (42 g, 0.50 mol) was carefully added. After addition of hexane (500 mL), the organic phase was separated, washed with brine (500 mL), and dried over Na_2SO_4. The mixture was then filtered through a pad of silica gel (500 g) on a sintered glass funnel. The pad was eluted with hexanes/EtOAc (1:1, v/v), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was triturated with hexanes/EtOAc (9:1, v/v), filtered, washed and dried in vacuo to afford the product as a colorless solid (61.5 g, 93 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.29 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.56 (br, 2H), 5.48 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.31 (m, 2H).

[091] **Intermediate G**

Preparation of 3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



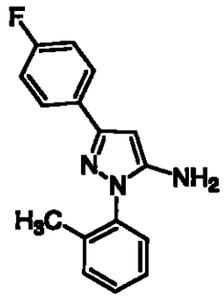
[092] Step 1: Preparation of 3-amino-3-(4-fluorophenyl)acrylonitrile.



[093] To a solution of 4-fluorobenzonitrile (5.00 g, 41.3 mmol) and acetonitrile (4.35 mL, 82.5 mmol) in toluene (100 mL) was added potassium *tert*-butoxide (13.9 g, 124 mmol). The mixture was stirred for 24 h, and then quenched by slow addition of aqueous sodium bicarbonate. The resulting suspension was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic solution was washed with water, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure. The residue was

triturated with EtOH/Et_2O to afford 3-amino-3-(4-fluorophenyl)acrylonitrile (6.20 g, 93%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, acetone-d_6) δ 4.23 (s, 1H), 6.20 (s, 2 H), 7.22 (ddd, 2 H), 7.71 (m, 2 H).

[094] Step 2: Preparation of 3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



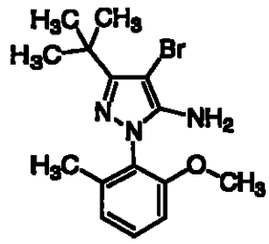
[095] To a solution of 3-amino-3-(4-fluorophenyl)acrylonitrile (600 mg, 3.70 mmol) in 1 N HCl (6 mL) was added (2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (558 mg, 3.51 mmol). The reaction was allowed to reflux for 16 h, and then cooled to rt. The resulting mixture was basified to pH 12 by slow addition of 1 N aqueous sodium hydroxide. The precipitate was collected by filtration, and then recrystallized from EtOH/Et_2O to afford the intermediate (800 mg, 81%) as a light orange solid. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.20 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.36 (d, 4H), 7.75 (m, 2H). This material was used without further purification.

[096] **Intermediate H**

Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-4-methyl-1*H*-pyrazol-5-amine



[097] Step 1: Preparation of 4-bromo-3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine

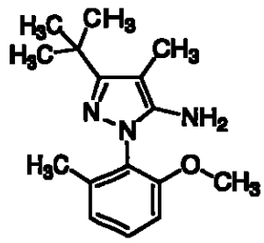


[098] To a solution of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (2.00 g, 7.71 mmol) (Intermediate C) in acetic acid (15 mL) was added bromine (1170 mg, 0.38 mL, 7.33 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min at rt, and then diluted with water (100 mL), causing a solid to precipitate. The solid was collected by filtration, then dissolved in EtOAc.

51

The organic phase was then washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to afford product (2683 mg, 102%) containing minor impurities. ES-MS *m/z* 338.2 (MH^+); HPLC RT (min) 3.06.

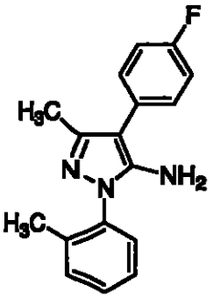
[099] Step 2: Preparation of 3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-4-methyl-1*H*-pyrazol-5-amine



[100] To a solution of 4-bromo-3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (2.6 g, 7.68 mmol) in DMF (15 mL) was added methylboroxine (6.66 mL, 46.08 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-butane]palladium (II) dichloride (481.97 mg, 0.80 mmol), and potassium carbonate (3.3 g, 23.04 mmol). The reaction mixture was stirred for 18 h at 155°C. The reaction was diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography using 90% hexane/EtOAc, to afford the product (1.7 g, 77%) as a pure white solid. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H). ES-MS *m/z* 274.2 (MH^+); HPLC RT (min.) 1.78.

[101] **Intermediate I**

Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine

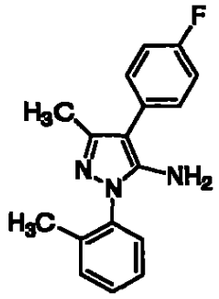


[102] Step 1: Preparation of 4-bromo-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



[103] To a solution of 3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (7.78 g, 41.7 mmol) in acetic acid (90 mL) was added a solution of bromine (6.64 g, 41.6 mmol) in acetic acid (10 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was basified using a cold KOH solution (1 N). The white solid, 4-bromo-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine, was collected and used in the next step without purification.

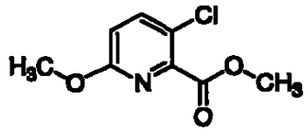
[104] Step 2: Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine



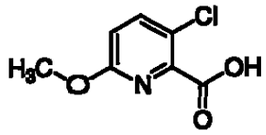
[105] 4-Bromo-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (2 g, 7.52 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (2.10 g, 11.3 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (434 mg, 0.38 mmol) were dissolved in DMF (20 mL), and Na_2CO_3 (saturated aq solution, 18 mL) was added. The mixture was degassed for 10 min and then heated at 110°C for 2 h. The reaction mixture was diluted, and the solid was filtered off. The solvent was concentrated under reduced pressure, and the residue purified by silica gel flash chromatography using 10 to 40% ethyl acetate in hexanes to give 1.2 g (90% pure, 51%) of the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.25-7.34 (m, 6H), 7.08 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[106] Intermediate J

Preparation of methyl 3-chloro-6-methoxypyridine-2-carboxylate

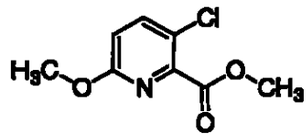


[107] Step 1: Preparation of 3-chloro-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid



[108] To a solution of 3,6-dichloropyridine-2-carboxylic acid (7.10 mmol 1.36 g) in dioxane (15 mL) was added sodium methoxide (21.31 mmol 1.15 g) in methanol dropwise. The mixture was stirred at 85°C for 14 h, cooled to rt, and diluted with ethyl acetate and aqueous HCl. The organic layer was washed with water and brine, and dried ($MgSO_4$). Removal of the solvent provided 3-chloro-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid which was used in the next step without further purification.

[109] Step 2: Preparation of methyl 3-chloro-6-methoxypyridine-2-carboxylate

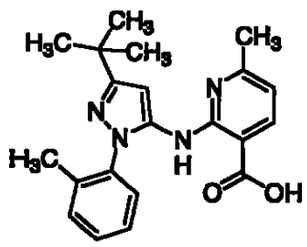


[110] Thionyl chloride (5 mL) was added to 3-chloro-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid (7.10 mmol, 1.30 g) under argon at rt, and the mixture was then heated to reflux for 2 h. After cooling to rt, the excess thionyl chloride was removed under reduced pressure to afford the acid chloride as a yellow oil. Anhydrous methanol was then slowly added with stirring at 0°C, and the reaction solution was warmed to rt and stirred for 4 h. The excess methanol was removed, and the residue was neutralized with saturated $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated to afford the product as a white solid which was used without further purification. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

Examples of the Invention

[111] **Example 1**

Preparation of 2-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid

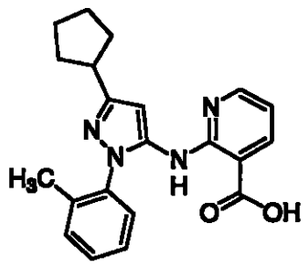


[112] A mixture of 2-chloro-6-methylnicotinic acid (122 mg, 0.71 mmol), potassium carbonate (108 mg, 0.78 mmol), 3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (Intermediate F, 163 mg, 0.71 mmol), and copper (II) acetate (2.6 mg, 0.014 mmol) in DMF (2 mL) was heated (150°C) in a sealed tube for 16 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water. This afforded 182.2 mg (70%) of the desired product. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, 1 H), 7.14-7.51 (m, 4 H), 7.01 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 365.3 (MH^+); HPLC RT (min) 3.23.

[113] By using the conditions described for Example 1 above, and by substituting the appropriate starting materials, Examples 11-75 and 147-150 were similarly prepared and are described in Table 1 below.

[114] **Example 2**

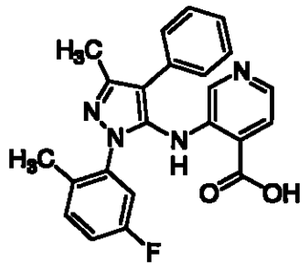
Preparation of 2-{[3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid



[115] A mixture of 2-chloronicotinic acid (113 mg, 0.72 mmol), potassium carbonate (199 mg, 1.44 mmol), 3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (174 mg, 0.72 mmol) (intermediate E), and copper (II) acetate (6.5 mg, 0.04 mmol) in DMF (3 mL) was heated (150°C) in a sealed tube for 16 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 59.7 mg (23%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.69 (s, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.32-7.41 (m, 2 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.11-3.22 (m, 1 H), 2.19-2.21 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.65-1.89 (m, 6 H); ES-MS *m/z* 363.2 (MH^+), HPLC RT (min) 3.57.

[116] **Example 3**

Preparation of 3-{[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-methyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}isonicotinic acid

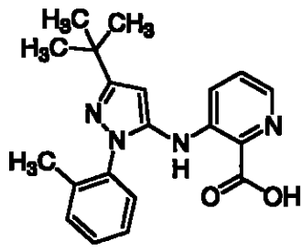


[117] A mixture of 3-iodoisonicotinic acid (180 mg, 0.72 mmol), potassium carbonate (199 mg, 1.44 mmol), 1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-methyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine (202 mg, 0.72 mmol, synthesized in the same manner as intermediate F, using commercially available 2-phenylacetoacetonitrile as the nitrile source), and copper (II) acetate (6.5 mg, 0.04 mmol) in DMF (1 mL) was heated (150°C) in a sealed tube for 16 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 29.1 mg (10%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 9.39 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.86-7.90 (m, 2 H), 7.05-7.45 (m, 8 H), 2.38 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 403.1 (MH^+), HPLC RT (min) 2.40.

56
55

[118] **Example 4**

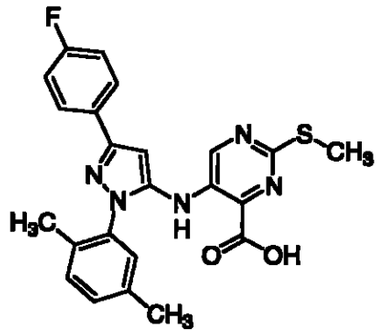
Preparation of 3-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl] amino}pyridine-2-carboxylic acid



[119] A mixture of 3-bromopyridine-2-carboxylic acid (71 mg, 0.35 mmol), potassium carbonate (53 mg, 0.39 mmol), 3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (80 mg, 0.35 mmol) (Intermediate F), and copper (II) acetate (1.3 mg, 0.007 mmol) in DMF (1 mL) was heated (150°C) in a sealed tube for 16 h. The mixture was cooled to rt, filtered through with a silica gel plug using ethyl acetate as eluent. The mixture was concentrated to dryness and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 2.8 mg (2.3%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (dd, 2 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.32-7.45 (m, 4 H), 6.45 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 351.0 (MH^+), HPLC RT (min) 2.46.

[120] **Example 5**

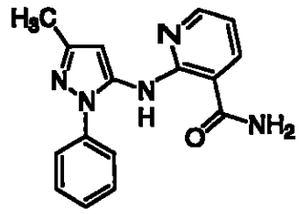
Preparation of 5-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl] amino}-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid



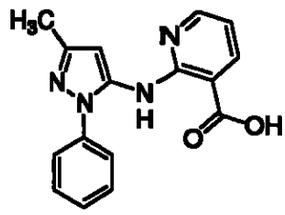
[121] A mixture of 5-chloro-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid (89 mg, 0.44 mmol), potassium carbonate (66 mg, 0.48 mmol), 1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (123 mg, 0.44 mmol), synthesized in a similar manner as Intermediate G, and copper (II) acetate (1.6 mg, 0.009 mmol) in DMF (1 mL) was heated (150°C) in a sealed tube for 16 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 24.2 mg (12.3%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.95 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.85 (dd, 2 H), 7.10-7.28 (m, 5 H), 7.62 (s, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 406.3 (MH^+-CO_2), HPLC RT (min) 4.07.

[122] **Example 6**

Preparation of 2-[(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]nicotinamide

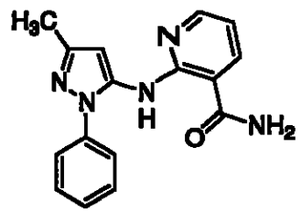


[123] Step 1: Preparation of 2-[(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]nicotinic acid



[124] To a solution of 3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine (600 mg, 3.46 mmol) and 2-chloronicotinic acid (546 mg, 3.46 mmol) in DMF (6 mL), was added potassium carbonate (543 mg, 3.93 mmol) and copper (II) acetate (18 mg). The mixture was stirred at 150°C for 18 h, and then cooled to rt, and diluted with ethyl acetate (2X) and water. The solution was adjusted to pH 2-3 using 1N aqueous HCl. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 5 mL), and then the combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC (20-90% acetonitrile in water) to afford the product (126 mg, 18%) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 12.32 (s, 1H); ES-MS *m/z* 295.1 (MH^+); HPLC RT (min) 2.17.

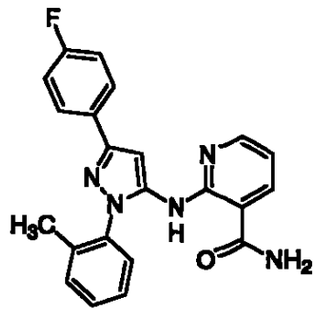
[125] Step 2: Preparation of 2-[(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]nicotinamide



[126] To a solution of 2-[(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl) amino]nicotinic acid (40 mg, 0.14 mmol), EDCI (52 mg, 0.27 mmol), HOAT (37 mg, 0.27 mmol), and triethylamine (0.06 mL, 0.41mmol) in dichloromethane (4 mL) was added ammonia (7 N) in methanol (0.2 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. The organic layer was washed with water, dried over $MgSO_4$, and subsequently concentrated under reduced pressure. The product was purified on a silica gel preparative plate (1000 microns) with EtOAc/hexane (2:1, v/v) to obtain the product as a white solid (22 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.2 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 11.56 (s, 1H); ES-MS *m/z* 294.1 (MH^+); HPLC RT (min) 2.02.

[127] **Example 7**

Preparation of 2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinamide

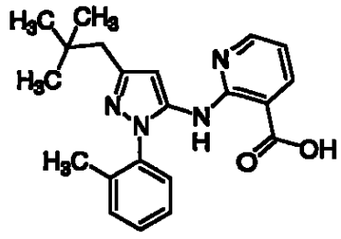


[128] A mixture of 2-chloronicotinamide (59 mg, 0.37 mmol), potassium carbonate (57 mg, 0.41 mmol), 3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (100 mg, 0.37 mmol) (Intermediate G), and copper (II) acetate (1.4 mg, 0.007 mmol) in DMF (1 mL) was heated (150°C) in a sealed tube for 16 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 20 mg (14%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.88 (s, 1 H), 8.48 (dd, 1 H), 7.89 (dd, 2 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.35-7.50 (m, 4 H), 7.28 (s, 1 H), 7.12 (t, 2 H), 6.82 (dd, 1 H), 5.85 (br, s, 2 H), 2.16 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 388.2 (MH^+), HPLC RT (min) 3.61.

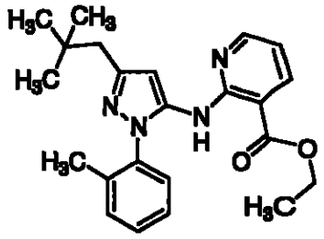
[129] By using the conditions described for Example 7 above, and by substituting the appropriate starting materials, Examples 76-94 were similarly prepared and are described in Table 1 below.

[130] **Example 8**

Preparation of 2-{[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid

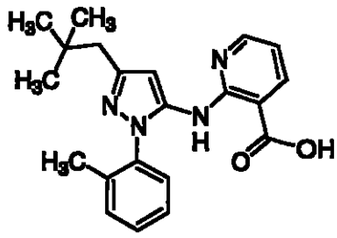


[131] Step 1: Preparation of ethyl 2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate



[132] To a dried 15 mL tube was added 3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amine (200 mg, 0.82 mmol) (Intermediate D), ethyl 2-chloronicotinate (185 mg, 0.82 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37.6 mg, 0.041 mmol), BINAP (51.2 mg, 0.082 mmol), and Cs_2CO_3 (535.6 mg, 1.64 mmol). The flask was degassed followed by addition of toluene (2 mL), and the mixture was then heated to 110°C for 20 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 45% to 90% acetonitrile in water to afford 275 mg (85%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.04 (s, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 7.34-7.48 (m, 4 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H), 1.02 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 393.3 (MH^+); HPLC RT (min) 4.33.

[133] Step 2: Preparation of 2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid



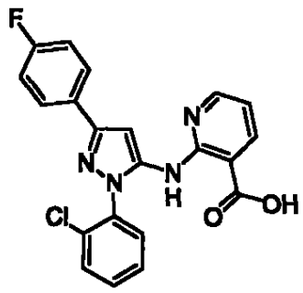
[134] To a solution of ethyl 2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate (266 mg, 0.68 mmol) (step 1) in a mixture of ethanol (1 mL) and THF (1 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (284 mg, 6.8 mmol) in water (2 mL), and the mixture was then heated to 40°C for 1 h. The reaction mixture was cooled to rt, the pH of the solution was adjusted to 5 by addition of 0.5 N hydrochloric acid solution, and was concentrated to dryness. The crude product was redissolved in methanol and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 240 mg (97%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.39 (s, 1 H), 8.43 (dd, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.25-7.42 (m, 4 H), 6.81-6.86 (m, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 365.3 (MH^+); HPLC RT (min) 3.67.

[135] By using the conditions described for Example 8 above, and by substituting the appropriate starting materials, Examples 85-116 and 129-146 were similarly prepared and are

described in Table 1 below. Using either $Pd_2(dba)_3$ or $Pd(OAc)_2$ in step 1 for Example 116 gave similar yields.

[136] **Example 9**

Preparation of 2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl] amino]nicotinic acid

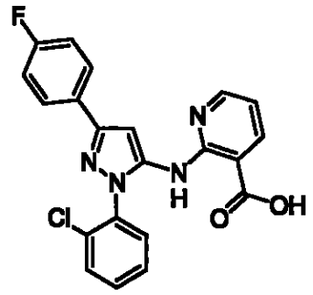


[137] **Step 1: Preparation of ethyl 2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate**



[138] To a dried 15 mL tube was added 1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (300 mg, 1.04 mmol), synthesized in the same manner as intermediate G, ethyl 2-chloronicotinate (194 mg, 1.04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (48 mg, 0.05 mmol), BINAP (65 mg, 0.10 mmol), and Cs_2CO_3 (679 mg, 2.09 mmol). The flask was degassed followed by addition of toluene (4 mL) and the mixture was then heated to 110°C for 20 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 45% to 90% acetonitrile in water to afford 410 mg (90%) of the desired product. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.17 (s, 1 H), 8.46 (dd, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 7.89 (dd, 2 H), 7.48-7.64 (m, 4 H), 7.23 (s, 1 H), 7.12 (t, 2 H), 7.84 (dd, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 1.32 (t, 3 H); ES-MS *m/z* 437.2 (MH^+); HPLC RT (min) 4.38.

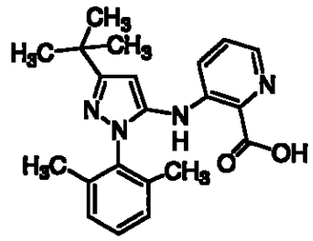
[139] Step 2: Preparation of 2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid



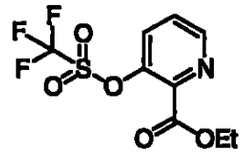
[140] To a solution of ethyl 2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate (410 mg, 0.94 mmol) in a mixture of ethanol (4 mL) and THF (4 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (115 mg, 2.74 mmol) in water (8 mL), and the mixture was then heated to 40°C for 1 h. The reaction mixture was cooled to rt, and the pH of the solution was adjusted to 5 by addition of 0.5 N hydrochloric acid solution (the mixture turned cloudy). The solid was filtered off and washed with more water. The solid was dried in a vacuum oven at 60°C to give 380 mg of the desired product (99%). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.18 (s, 1 H), 8.45 (dd, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 7.87 (dd, 2 H), 7.47-7.62 (m, 4 H), 7.23 (s, 1 H), 7.12 (t, 2 H), 6.85 (dd, 1 H); ES-MS *m/z* 351.2 (MH^+); HPLC RT (min) 2.58.

[141] **Example 10**

Preparation of 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino] pyridine-2-carboxylic acid



[142] Step 1: Preparation of ethyl 3-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate

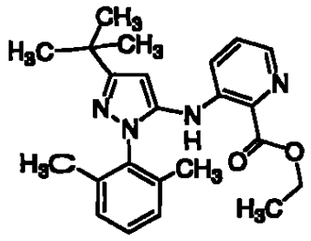


[143] To 3-hydroxypyridine-2-carboxylic acid (25 g, 179.5 mmol) in a 1 L dried flask was added 400 mL ethanol and 100 mL toluene followed by the addition of 10 mL sulfuric acid. The mixture was heated at reflux (95°C) for 3 days. After cooling to rt, the mixture was concentrated to 1/4 of its volume, and diluted with 600 mL ethyl acetate and 200 mL water. The aqueous layer was extracted with 200 mL ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with sat

82
61

$NaHCO_3$ (3 x 200 mL), brine, and dried over Na_2SO_4. The solid was filtered off and the solvent was concentrated under reduced pressure to give 21.9 g of ethyl 3-hydroxypyridine-2-carboxylate (73%), which was used in the next step without purification. This ester (21.9 g, 131 mmol) was dissolved in pyridine and cooled to -40°C, followed by addition of trifluoromethanesulfonic anhydride (48 g, 170 mmol). The reaction mixture was then warmed to 0°C for 30 min, and then warmed to rt for another 30 min. Water (100 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL), and the combined organic layers were washed with sat sodium bicarbonate (200 mL), water (200 mL), brine (200 mL), and dried over sodium sulfate. The solid was filtered off, and the solvent was removed under reduced pressure to give 39 g (99%) of desired product, which was used in the next step without further purification. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.73 (dd, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 4.46 (q, 2 H), 1.42 (t, 3 H).

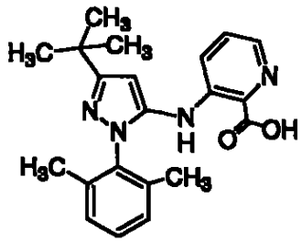
[144] Step 2: Preparation of ethyl 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylate



[145] To a dried 100 mL flask was added 3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (1.68 g, 6.9 mmol), synthesized in the same manner as Intermediate F using Intermediate A, ethyl 3-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate (1.88 g, 6.28 mmol) (from step 1), $Pd_2(dba)_3$ (0.28 g, 0.31 mmol), BINAP (0.39 g, 0.63 mmol), and Cs_2CO_3 (4.1 g, 12.5 mmol). The flask was degassed followed by addition of toluene (10 mL) and the mixture was then heated to 110°C for 4 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a Celite® plug with ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and purified by silica gel flash chromatography with 10 to 30% of ethyl acetate in hexanes to afford 1.4 g (57%) of the desired product. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.29 (s, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.82 (dd, 1 H), 7.41 (dd,1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 2.01 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.32 (t, 3 H); ES-MS *m/z* 393.2 (MH^+); HPLC RT (min) 3.57.

[146] Similar yields for this step were obtained when $Pd_2(dba)_3$ was substituted by $Pd(OAc)_2$.

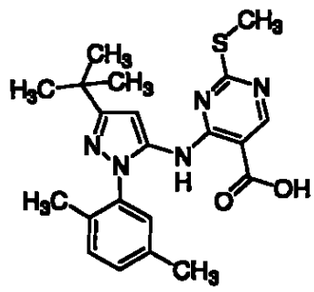
[147] Step 3: Preparation of 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid



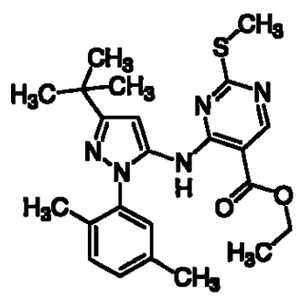
[148] To a solution of ethyl 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylate (2.10 g, 5.35 mmol) in a mixture of ethanol (5 mL) and THF (5 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (1.12 mg, 26.8 mmol) in water (10 mL), and the mixture was then heated to 40°C for 1 h. The reaction mixture was cooled to rt, the pH of the solution was adjusted to 5 by addition of 0.5 N hydrochloric acid, and the mixture was concentrated to dryness. The crude mixture was redissolved in methanol and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 1.65 g (85%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.22 (br, s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.37 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 321.3 (MH^+); HPLC RT (min.) 2.56.

[149] **Example 11**

Preparation of 4-[[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl] amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid

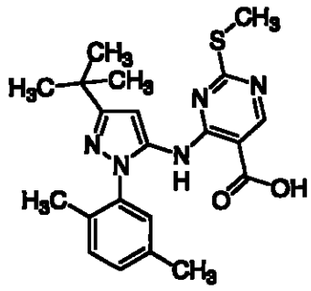


[150] Step 1: Preparation of ethyl 4-[[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate



[151] To a dried 15 mL tube was added 3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (106 mg, 0.44 mmol), synthesized in the same manner as intermediate F, ethyl 4-chloro-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate (101 mg, 0.44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.022 mmol), BINAP (27 mg, 0.044 mmol), and Cs_2CO_3 (199 mg, 0.61 mmol). The flask was degassed followed by addition of toluene (2 mL), and the mixture was then heated to 110°C for 20 h. The mixture was cooled to rt, filtered through a silica gel plug using ethyl acetate as eluent, concentrated to dryness, and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 45% to 90% acetonitrile in water to afford 81 mg (42%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.23 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.24 (dd, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H), 1.28 (t, 3 H);. ES-MS *m/z* 440.2 (MH^+); HPLC RT (min) 4.66.

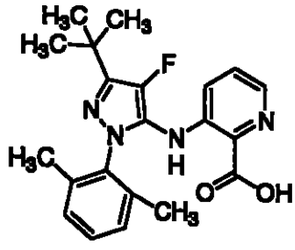
[152] Step 2: Preparation of 4-[[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid



[153] To a solution of ethyl 4-[[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate (71 mg, 0.16 mmol) in a mixture of ethanol (0.5 mL) and THF (0.5 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (68 mg, 1.6 mmol) in water (1 mL), and the mixture was then heated to 40°C for 1 h. The reaction mixture was cooled to rt, the pH of the solution was adjusted to 5 by addition of 0.5 N hydrochloric acid, and the mixture was concentrated to dryness. The crude mixture was redissolved in methanol and subjected to HPLC purification using a gradient elution from 30% to 90% acetonitrile in water to afford 66 mg (99%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.50 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.17 (dd, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 2.68 (s, 3H), 2.27 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 412.2 (MH^+); HPLC RT (min) 3.94.

[154] **Example 12**

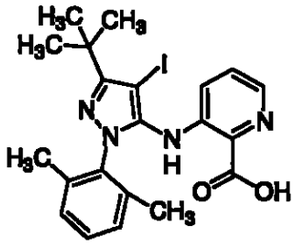
Preparation of 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-4-fluoro-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid



[155] To a solution of 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid (Example 10, 50 mg, 0.14 mmol) in CH_3CN (1 mL) was added [(1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)] (SELECTFLUOR™) (48 mg, 0.14 mmol), and the mixture was stirred at rt for 16 h. The mixture was concentrated, and the residue was subjected to HPLC purification with a gradient elution from 10% to 90% acetonitrile in water to afford 22 mg (42%) of the title compound. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.18 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 2.12 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H). ES-MS *m/z* 383.1 (MH^+); HPLC RT (min) 3.21.

[156] **Example 13**

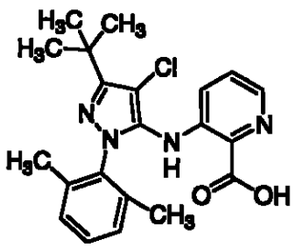
Preparation of 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-4-iodo-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid



[157] To a solution of 3-[[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid (Example 10, 50 mg, 0.14 mmol) in an acetic acid /dichloromethane mixture (1 mL of each) was added *N*-iodosuccinimide (31 mg, 0.14 mmol). The solution was stirred at rt for 12 h, and then water (10 mL) was added. The reaction mixture was basified to pH 9 using KOH (1.0 M ice cold solution). The water layer was extracted with dichloromethane (50 mL), and the organic phase was subsequently washed with saturated sodium sulfite, brine, and concentrated to dryness. The crude material was subjected to HPLC purification to give the desired product (51 mg, 75%). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.70 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 2.12 (s, 6 H), 1.50 (s, 9 H). ES-MS *m/z* 490.9 (MH^+); HPLC RT (min) 3.40.

[158] **Example 14**

Preparation of 3-[[3-*tert*-butyl-4-chloro-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid

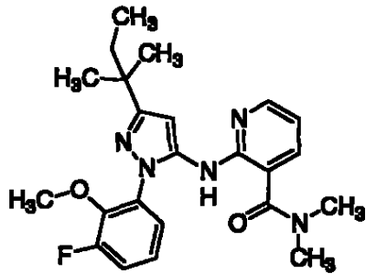


66
65

[159] To a solution of 3-{[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid (Example 10, 50 mg, 0.14 mmol) in an acetic acid /dichloromethane mixture (1 mL of each) was added *N*-chlorosuccinimide (18 mg, 0.14 mmol). The solution was stirred at rt for 12 h, and then water (10 mL) was added. The reaction mixture was basified to pH 9 using KOH (1.0 M ice cold solution). The water layer was extracted with dichloromethane (50 mL), and the organic phase was subsequently washed with saturated sodium sulfite, brine, and concentrated to dryness. The crude material was subjected to HPLC purification to give the desired product (42 mg, 76%). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.45 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H). ES-MS *m/z* 399.0 (MH^+); HPLC RT (min) 3.33.

[160] **Example 15**

Preparation of 2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-*N*,*N*-dimethylnicotinamide

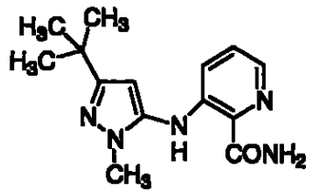


[161] To a solution 2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid, (Example 140, synthesized in a manner similar to that of Example 8, 50 mg, 0.13 mmol) in CH_3CN (1 mL) was added 1 drop of dimethyl formamide followed by oxalyl chloride (9 µL, 0.13 mmol). The mixture was stirred at rt for 1 h, followed by addition of methyl amine (16 µL of a 40% solution in water, 0.25 mmol). The mixture was again stirred at rt for 1 h and concentrated to dryness. The residue was dissolved in methanol (1 mL), filtered through an octyl solid phase extraction tube and subjected to HPLC purification with a gradient elution from 10% to 90% acetonitrile in water to afford 33 mg (70%) of the desired product. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.30 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.15-7.30 (m, 3 H), 6.80 (t, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.95 (br s, 6 H), 1.70 (q, 2 H), 1.32 (s, 6 H), 0.85 (t, 3 H). ES-MS *m/z* 426.2 (MH^+); HPLC RT (min) 3.57.

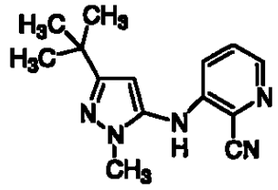
[162] By using the conditions described for Example 15 above, and by substituting the appropriate starting materials, Examples 151-156 were similarly prepared and are described in Table 1 below.

[163] **Example 16**

Preparation of 3-[(3-*tert*-butyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyridine-2-carboxamide

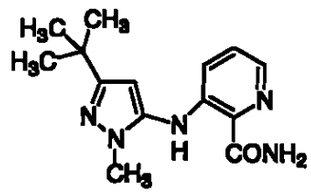


[164] Step 1: Preparation of 3-[(3-*tert*-butyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyridine-2-carbonitrile



[165] A mixture of 3-bromopyridine-2-carbonitrile (150 mg, 0.98 mmol), 3-*tert*-butyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-amine (179 mg, 0.98 mmol), cesium carbonate (638 mg, 1.96 mmol), BINAP (98 mg, 0.16 mmol) and $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0.10 mmol) was taken in anhydrous toluene (2 mL) and heated to 80°C for 24 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, diluted with ethyl acetate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/Hex (1:9 to 1:4, v/v) as the eluent. The product was obtained as a yellow oil (145 mg, 58%). ES-MS *m/z* 256.1 (MH^+); HPLC RT (min) 2.37.

[166] Step 2: Preparation of 3-[(3-*tert*-butyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyridine-2-carboxamide



[167] To a solution of 3-[(3-*tert*-butyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyridine-2-carbonitrile (100 mg, 0.39 mmol) in MeOH (1 mL) was added an aqueous solution of KOH (3 M, 1 mL), and the mixture was stirred at 40°C for 48 h. The organic solvent was removed under reduced pressure, and the aqueous layer was acidified to pH 1 to 2 with 1N aqueous HCl. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x). After removal of the solvent under reduced pressure, the crude residue was subjected to preparative HPLC purification with a gradient elution from 20% to 90% acetonitrile in water to give the above product as an oil (6.2 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 8.08-8.11 (m, 1H). ES-MS *m/z* 274.1 (MH^+), HPLC RT (min) 1.47.

[168] Using the methods described above for preparative Examples 1-16, and the appropriate intermediates as starting materials, additional compounds of the invention were similarly prepared. These are listed in Table 1 below.

TABLE 1

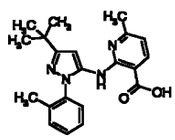
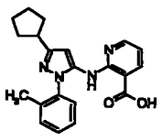
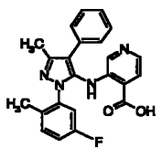
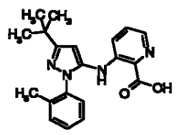
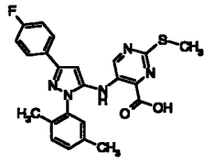
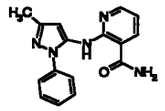
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
1		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 23	365 3
2		2-[[3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3.57	363 2
3		3-[[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]isonicotinic acid	2 40	403 1

TABLE 1

Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
4		3-[[3-tert butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid	2.46	351
5		5-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid	4 07	450 1, $[M+H]^+$ $(-CO_2)$ = 406 3
6		2-[(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]nicotinamide	2 02	294 1

45

TABLE 1

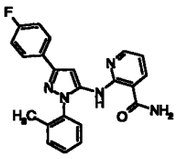
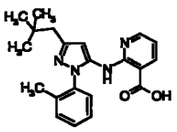
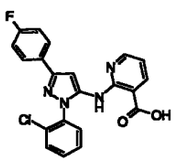
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
7		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinamide	3 61	388 2
8		2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 67	365 3
9		2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3.77	409 1

TABLE 1

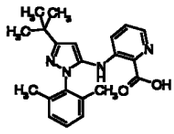
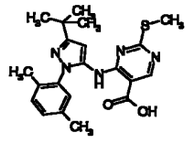
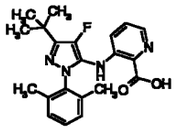
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
10		3-[[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid	2.56	365
11		4-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid	3 94	412 2
12		3-[[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-4-fluoro-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid,	3 21	383.1

TABLE 1

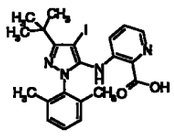
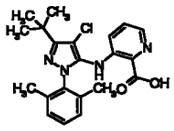
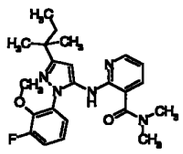
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
13		3-[[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-4-iodo-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid,	3 4	490 9
14		3-[[3-tert-butyl-4-chloro-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid,	3.33	399
15		2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-N,N-dimethylnicotinamide,	3 57	426.2

TABLE 1

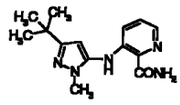
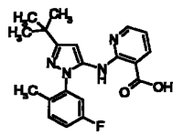
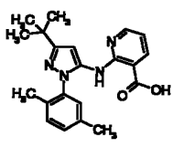
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
16		3-[(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyridine-2-carboxamide,	1 47	274.1
17		2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 36	369 2
18		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 30	365.2

TABLE 1

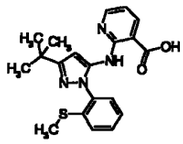
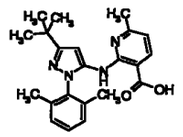
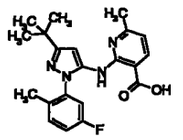
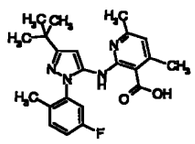
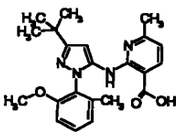
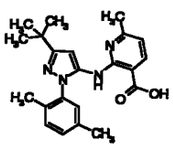
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
19		2-({3-tert-butyl-1-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl}amino)nicotinic acid	3 06	383 2
20		2-[[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 78	379 2
21		2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 58	383 2

TABLE 1

Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
22		2-[[3-tert-butyl-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3.78	385 2
23		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 57	395 2
24		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 50	379 2

WO 2005/066596 PCT/US2005/000794

TABLE 1

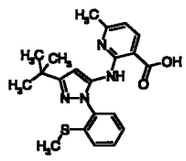
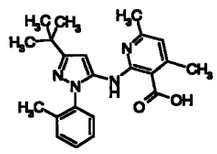
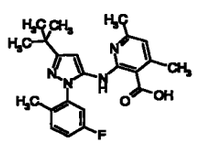
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
25		2-({3-tert-butyl-1-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl}amino)-6-methylnicotinic acid	3 35	397.2
26		2-{[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-4,6-dimethylnicotinic acid	3.30	379 2
27		2-{[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-4,6-dimethylnicotnic acid	3.92	397.2

TABLE 1

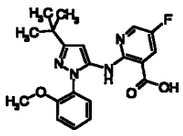
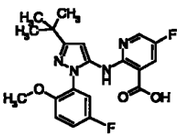
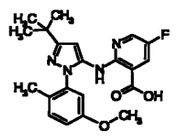
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
28		2-{[3-tert-butyl-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid	3.57	385.2
29		2-{[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid	3 77	403 2
30		2-{[3-tert-butyl-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid	3 76	399 2

TABLE 1

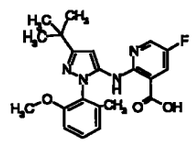
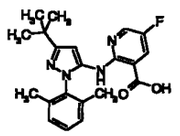
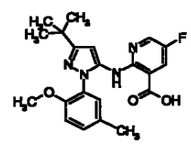
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
31		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	2 38	399 2
32		2-[[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	3 36	383 2
33		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	3 70	399 2

TABLE 1

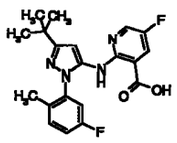
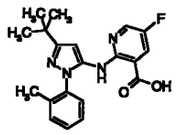
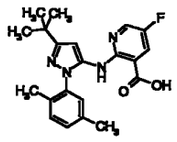
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
34		2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	3 89	387 2
35		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	3 69	369 2
36		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	3 82	383 3

TABLE 1

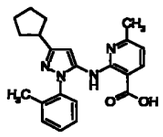
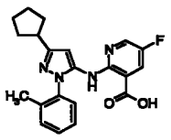
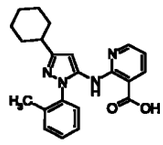
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
37		2-[[3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 76	377 2
38		2-[[3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-fluoronicotinic acid	3 74	381 2
39		2-[[3-cyclohexyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 75	377 3

TABLE 1

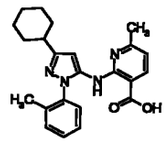
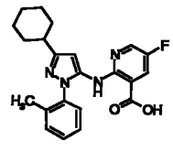
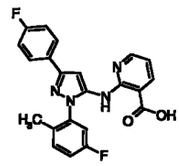
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
40		2-{[3-cyclohexyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	3 93	391 3
41		2-{[3-cyclohexyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid	3.94	395 2
42		2-{[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 58	407 1

TABLE 1

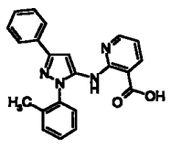
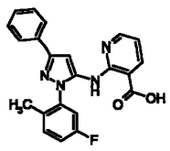
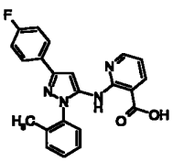
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
43		2-[[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3.39	371.2
44		2-[[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5 yl]amino}nicotinic acid	3 49	389 2
45		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 47	389.2

TABLE 1

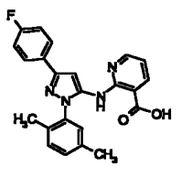
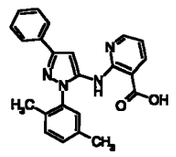
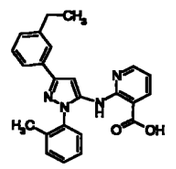
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
46		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 63	403.1
47		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 54	385 2
48		2-[[3-(3-ethylphenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3.59	399 2

TABLE 1

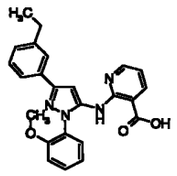
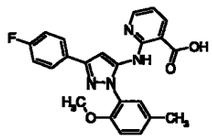
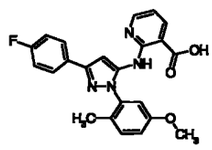
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
49		2-[[3-(3-ethylphenyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 40	415 2
50		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 03	419 1
51		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 33	419 2

TABLE 1

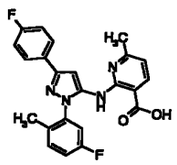
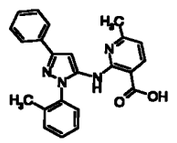
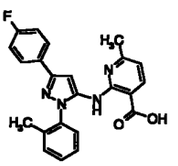
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
52		2-[[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 61	421 1
53		6-methyl-2-[[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3.45	385 1
54		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 53	403 2

TABLE 1

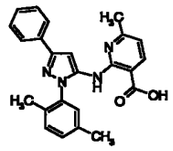
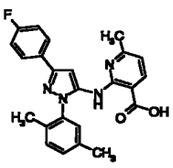
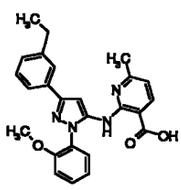
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
55		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 60	399 3
56		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 81	417 1
57		2-[[3-(3-ethylphenyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 54	429 2

TABLE 1

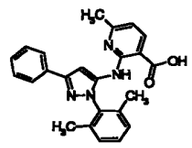
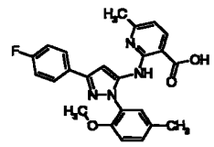
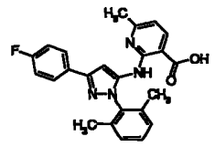
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
58		2-{[1-(2,6-dimethylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	3 64	399 2
59		2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	3.55	433 1
60		2-{[1-(2,6-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	3.62	417 1

TABLE 1

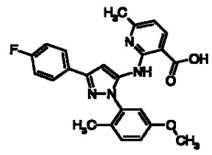
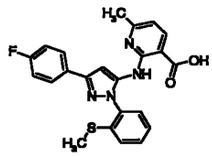
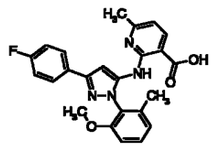
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
61		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	3 52	433 2
62		2-({3-(4-fluorophenyl)-1-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl}amino)-6-methylnicotinic acid	3 49	435 1
63		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	3 49	433 1

TABLE 1

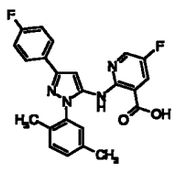
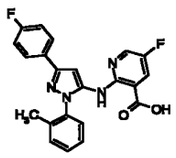
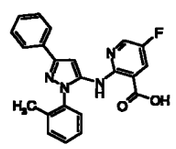
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
64		2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid	4 10	421.2
65		5-fluoro-2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 96	407 2
66		5-fluoro-2-{[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 88	389.2

TABLE 1

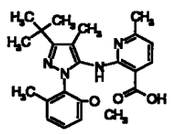
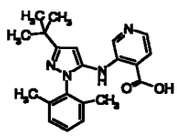
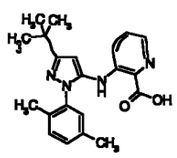
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
67		2-{[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid	2 79	409 2
68		3-{[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}isonicotinic acid	2.43	365 2
69		3-{[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid	3 04	321.3

TABLE 1

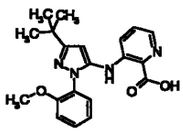
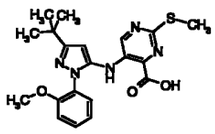
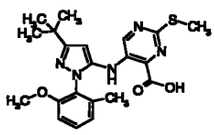
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
70		3-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid	2 46	367
71		5-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid	3.42	413.9
72		5-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid	2 56	384 2

TABLE 1

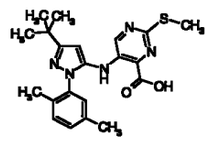
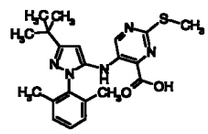
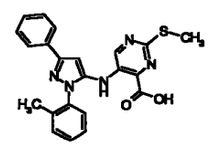
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
73		5-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid	3 99	412
74		5-[[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid	3 55	411 9
75		5-[[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid	3 84	418

TABLE 1

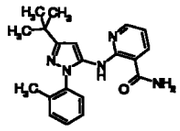
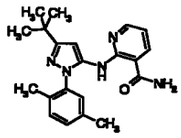
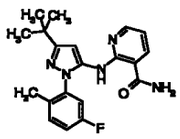
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
76		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinamide	2.81	350.2
77		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5 dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinamide	3 36	364 2
78		2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinamide	3 48	368 2

TABLE 1

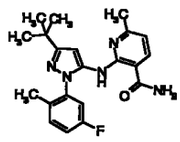
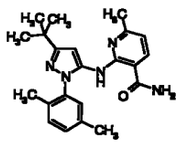
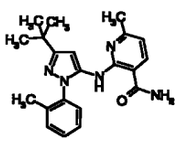
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
79		2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinamide	3 64	382.2
80		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinamide	3 50	378 2
81		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinamide	3 39	364 2

TABLE 1

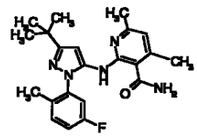
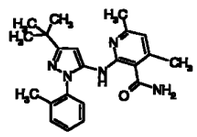
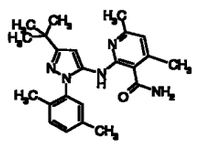
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
82		2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-4,6-dimethylnicotinamide	3 38	396.2
83		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-4,6-dimethylnicotinamide	3 17	378 2
84		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-4,6-dimethylnicotinamide	3 31	392 2

TABLE 1

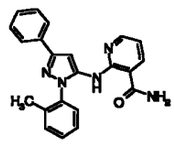
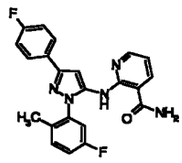
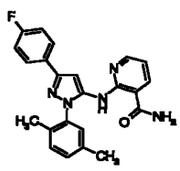
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
85		2-[[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinamide	3 52	370 2
86		2-[[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinamide	3.73	406 2
87		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinamide	3 77	402.2

TABLE 1

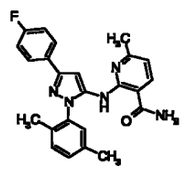
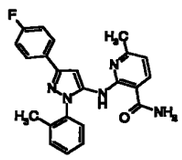
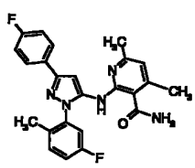
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
88		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinamide	3 92	416.2
89		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6 methylnicotinamide	3 77	402 2
90		2-[[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-4,6-dimethylnicotinamide	3.22	434.2

TABLE 1

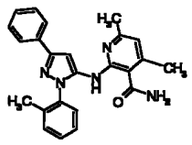
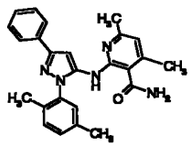
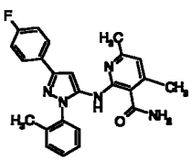
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
91		4,6-dimethyl-2-[[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinamide	2 98	398 2
92		2-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-4,6-dimethylnicotinamide	3 13	412 2
93		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-4,6-dimethylnicotinamide	3 14	416 1

TABLE 1

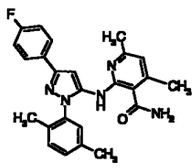
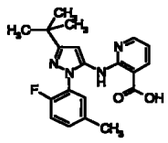
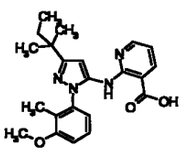
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
94		2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-4,6-dimethylnicotinamide	3 71	430 2
95		2-{[3-tert-butyl-1-(2-fluoro-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 08	369 2
96		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 75	395 3

TABLE 1

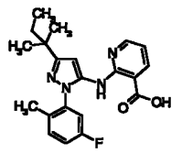
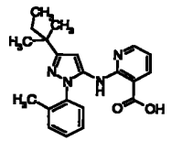
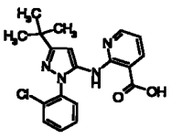
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
97		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 87	383.2
98		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 70	365.2
99		2-{[3-tert-butyl-1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 58	371 2

TABLE 1

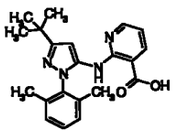
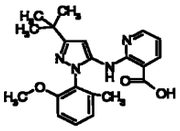
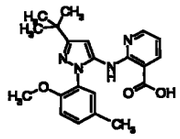
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
100		2-{[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 64	365.2
101		2-{[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3.39	381 3
102		2-{[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid	3 49	381 2

TABLE 1

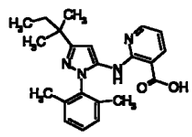
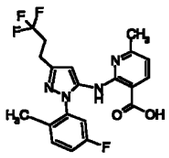
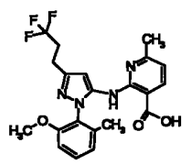
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
103		2-[[1-(2,6-dimethylphenyl)-3-(1,1-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3 42	379 2
104		2-[[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 34	423 2
105		2-[[1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-3-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 17	435 1

TABLE 1

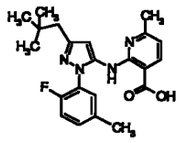
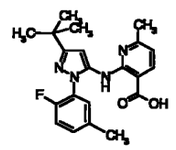
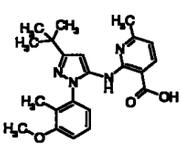
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
106		2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-fluoro-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3.32	397.1
107		2-[[3-tert-butyl-1-(2-fluoro-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3.36	383.1
108		2-[[3-tert-butyl-1-(3-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3.78	395.2

TABLE 1

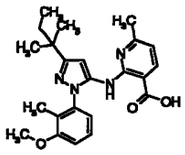
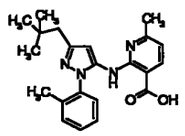
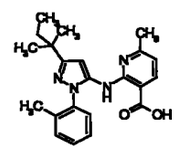
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
109		2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3.92	409 3
110		2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid,	3 84	379 3
111		2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 87	379 3

TABLE 1

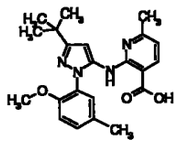
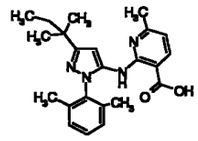
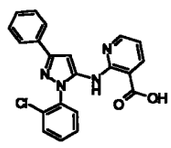
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
112		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3.68	395.3
113		2-[[1-(2,6-dimethylphenyl)-3-(1,1-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid	3 62	393 3
114		2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid	3.69	391.2

TABLE 1

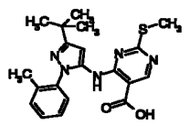
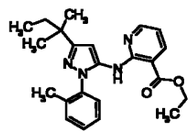
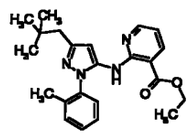
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
115		4-[[3-tert-butyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid	3 77	398 1
116		ethyl 2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate	4 37	393.3
117		ethyl 2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate	4 33	393.3

TABLE 1

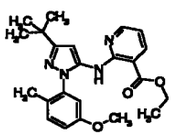
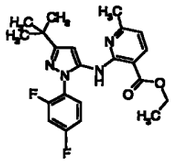
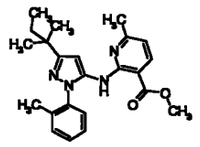
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
118		ethyl 2-{[3-tert-butyl-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinate	4.23	409 2
119		ethyl 2-{[3-tert-butyl-1-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinate	4 01	415 2
120		methyl 2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinate	4.37	393 3

TABLE 1

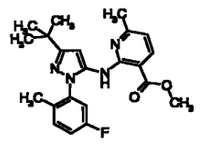
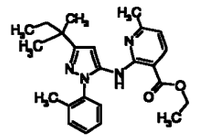
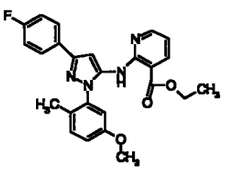
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
121		methyl 2-[[3-tert-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinate	4 39	397 2
122		ethyl 2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinate	4 55	407 3
123		ethyl 2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate,	4 46	447.2

TABLE 1

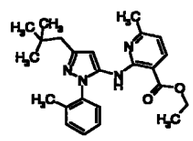
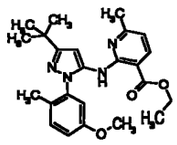
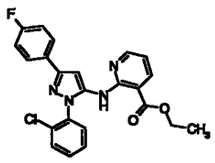
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
124		ethyl 2-[[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinate	4.50	407 3
125		ethyl 2-[[3-tert-butyl-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinate	4.43	423.3
126		ethyl 2-[[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate	4.38	437 2

TABLE 1

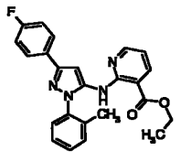
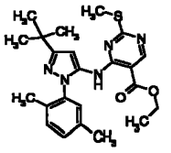
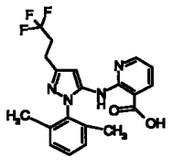
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
127		ethyl 2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinate	4 30	417 2
128		ethyl 4-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate	4 66	440.2
129		2-[[1-(2,6-dimethylphenyl)-3-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid,	3 28	405 1

TABLE 1

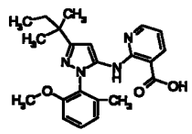
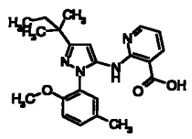
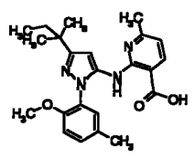
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
130		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid,	3.16	395.2
131		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid,	3.23	395.2
132		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid,	3.42	409.2

TABLE 1

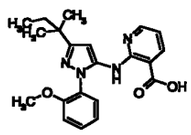
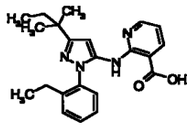
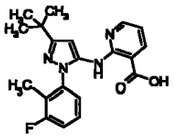
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
133		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid,	3 07	381 2
134		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid,	3 35	379 2
135		2-{[3-tert-butyl-1-(3-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid,	3 15	369 2

TABLE 1

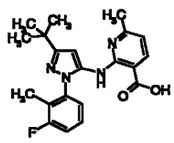
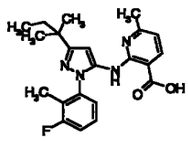
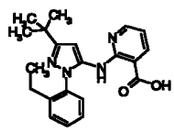
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
136		2-[[3-tert-butyl-1-(3-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid,	3 42	383.1
137		2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid,	3 37	397 1
138		2-[[3-tert-butyl-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid,	3 29	365 2

TABLE 1

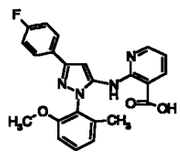
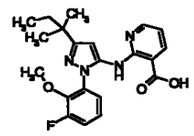
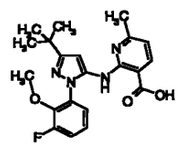
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
139		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid,	3 44	419 2
140		2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]nicotinic acid,	3 73	399 2
141		2-[[3-tert-butyl-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid,	3 78	399 2

TABLE 1

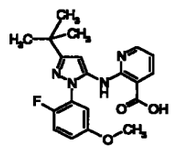
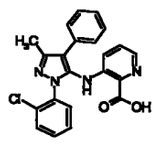
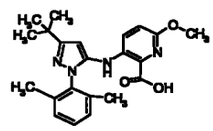
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
142		2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid,	3 79	399 2
143		3-{[1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid,	2.85	405
144		3-{[3-tert-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid,	3 6	395

TABLE 1

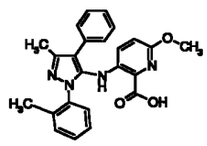
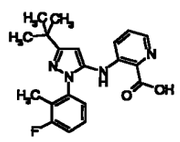
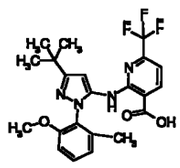
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
145		6-methoxy-3-[[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid,	3.36	415
146		3-[[3-tert-butyl-1-(3-fluoro-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid,	2.62	369
147		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid,	3 58	449 2

TABLE 1

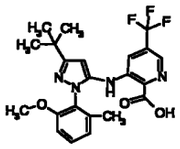
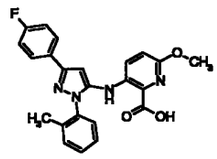
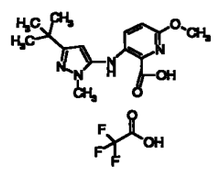
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
148		3-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxylic acid,	3 64	449
149		3-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid,	3 65	419
150		3-[(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid trifluoroacetate,	2 63	305

TABLE 1

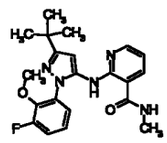
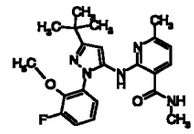
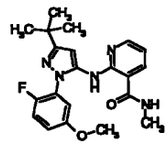
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
151		2-[[3-tert-butyl-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-N-methylnicotinamide,	3 46	398 3
152		2-[[3-tert-butyl-1-(3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-N,6-dimethylnicotinamide,	3 64	412 3
153		2-[[3-tert-butyl-1-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-N-methylnicotinamide,	3 51	398 3

TABLE 1

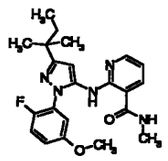
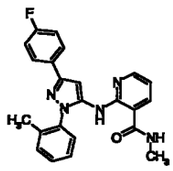
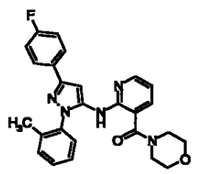
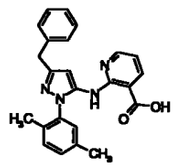
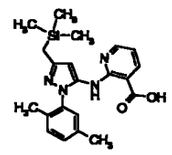
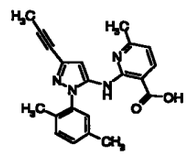
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
154		2-[[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-N-methylnicotinamide,	3.71	412 3
155		2-[[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-N-methylnicotinamide,	3.76	402 2
156		N-[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)pyridin-2-amine,	3 61	458.2

TABLE 1

Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
157		2-{[3-benzyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid		
158		2-({1-(2,5-dimethylphenyl)-3-[(trimethylsilyl)methyl]-1H-pyrazol-5-yl}amino)nicotinic acid		
159		2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-prop-1-yn-1-yl-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid		

121

TABLE 1

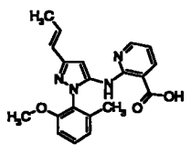
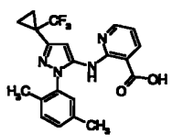
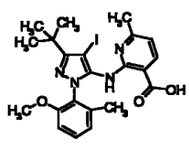
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
160		2-({1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-3-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1H-pyrazol-5-yl}amino)nicotinic acid		
161		2-({1-(2,5-dimethylphenyl)-3-[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-yl}amino)nicotinic acid		
162		2-{[3-tert-butyl-4-iodo-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid		

TABLE 1

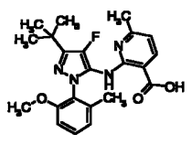
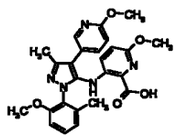
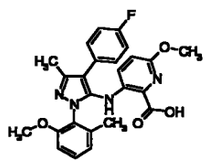
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
163		2-[[3-tert-butyl-4-fluoro-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methylnicotinic acid		
164		6 methoxy-3-[[1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-4-(6 methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]pyridine-2-carboxylic acid		
165		3-[[4-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid		

TABLE 1

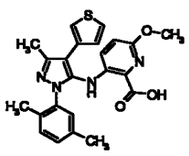
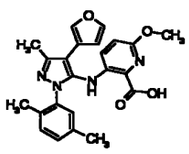
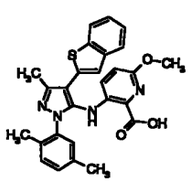
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
166		3-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-methyl-4-(3-thienyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid		
167		3-[[1-(2,5-dimethylphenyl)-4-(3-furyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid		
168		3-[[4-(1-benzothien-2-yl)-1-(2,5-dimethylphenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl]amino]-6-methoxypyridine-2-carboxylic acid		

TABLE 1

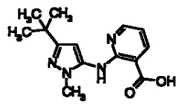
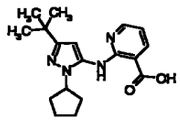
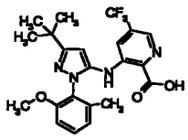
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
169		2-[(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]nicotinic acid		
170		2-[(3-tert-butyl-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]nicotinic acid		
171		3-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxylic acid		

TABLE 1

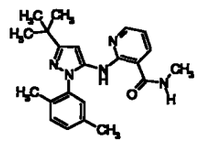
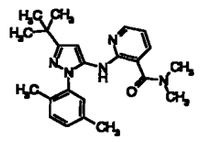
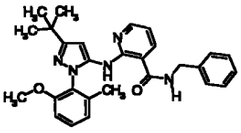
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
172		2-{[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-N-methylnicotinamide		
173		2-{[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-N,N-dimethylnicotinamide		
174		N-benzyl-2-{[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}nicotinamide		

TABLE 1

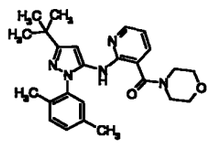
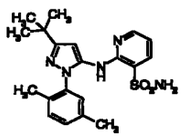
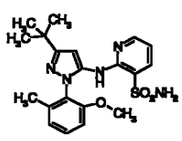
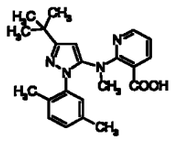
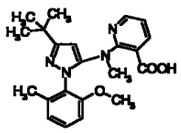
Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
175		N-[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)pyridin-2-amine		
176		2-{[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-yrazol-5-yl]amino}pyridine-3-sulfonamide		
177		2-{[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-3-sulfonamide		

TABLE 1

Example No	Structure	IUPAC name	LC-MS RT [min]	$[M+H]^+$
178		2-[[3-tert-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl](methyl)amino]nicotinic acid		
179		2-[[3-tert-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl](methyl)amino]nicotinic acid		

[169] As used herein, various terms are defined below.

[170] When introducing elements of the present invention or the preferred embodiment(s) thereof, the articles "a," "an," "the," and "said" are intended to mean that there are one or more of the elements. The terms "comprising," "including," and "having" are intended to be inclusive and mean that there may be additional elements other than the listed elements.

[171] The term "subject" as used herein includes mammals (e.g., humans and animals).

[172] The term "treatment" includes any process, action, application, therapy, or the like, wherein a subject, including a human being, is provided medical aid with the object of improving the subject's condition, directly or indirectly, or slowing the progression of a condition or disorder in the subject.

[173] The term "combination therapy" or "co-therapy" means the administration of two or more therapeutic agents to treat a diabetic condition and/or disorder. Such administration encompasses co-administration of two or more therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules for each inhibitor agent. In addition, such administration encompasses use of each type of therapeutic agent in a sequential manner.

[174] The phrase "therapeutically effective" means the amount of each agent administered that will achieve the goal of improvement in a diabetic condition or disorder severity, while avoiding or minimizing adverse side effects associated with the given therapeutic treatment.

[175] The term "pharmaceutically acceptable" means that the subject item is appropriate for use in a pharmaceutical product.

[176] The compounds of the present invention may be employed in the treatment of diabetes, including both type 1 and type 2 diabetes (non-insulin dependent diabetes mellitus). Such treatment may also delay the onset of diabetes and diabetic complications. The compounds may be used to prevent subjects with impaired glucose tolerance from proceeding to develop type 2 diabetes. Other diseases and conditions that may be treated or prevented using compounds of the invention in methods of the invention include: Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) (Herman, et al., Diabetes 43:40, 1994); Latent Autoimmune Diabetes Adult (LADA) (Zimmet, et al., Diabetes Med. 11:299, 1994); impaired glucose tolerance (IGT) (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1):S5, 1999); impaired fasting glucose (IFG) (Charles, et al., Diabetes 40:796, 1991); gestational diabetes (Metzger, Diabetes, 40:197, 1991); and metabolic syndrome X.

[177] The compounds of the present invention may also be effective in such disorders as obesity, and in the treatment of atherosclerotic disease, hyperlipidemia, hypercholesteremia, low HDL levels, hypertension, cardiovascular disease (including atherosclerosis, coronary heart disease, coronary artery disease, and hypertension), cerebrovascular disease and peripheral vessel disease.

[178] The compounds of the present invention may also be useful for treating physiological disorders related to, for example, cell differentiation to produce lipid accumulating cells, regulation of insulin sensitivity and blood glucose levels, which are involved in, for example, abnormal pancreatic beta-cell function, insulin secreting tumors and/or autoimmune hypoglycemia due to autoantibodies to insulin, autoantibodies to the insulin receptor, or autoantibodies that are stimulatory to pancreatic beta-cells, macrophage differentiation which leads to the formation of atherosclerotic plaques, inflammatory response, carcinogenesis, hyperplasia, adipocyte gene expression, adipocyte differentiation, reduction in the pancreatic beta-cell mass, insulin secretion, tissue sensitivity to insulin, liposarcoma cell growth, polycystic ovarian disease, chronic anovulation, hyperandrogenism, progesterone production, steroidogenesis, redox potential and oxidative stress in cells, nitric oxide synthase (NOS) production, increased gamma glutamyl transpeptidase, catalase, plasma triglycerides, HDL, and LDL cholesterol levels, and the like.

[179] Compounds of the invention may also be used in methods of the invention to treat secondary causes of diabetes (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1):S5, 1999). Such secondary causes include glucocorticoid excess, growth hormone excess, pheochromocytoma, and drug-induced diabetes. Drugs that may induce diabetes include, but are not limited to, pyriminil, nicotinic acid, glucocorticoids, phenytoin, thyroid hormone, β-adrenergic agents, α-interferon and drugs used to treat HIV infection.

[180] The compounds of the present invention may be used alone or in combination with additional therapies and/or compounds known to those skilled in the art in the treatment of diabetes and related disorders. Alternatively, the methods and compounds described herein may be used, partially or completely, in combination therapy.

[181] The compounds of the invention may also be administered in combination with other known therapies for the treatment of diabetes, including PPAR agonists, sulfonylurea drugs, non-sulfonylurea secretagogues, α-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, insulin secretagogues, hepatic glucose output lowering compounds, insulin and anti-obesity drugs. Such therapies may be administered prior to, concurrently with or following administration of the compounds of the invention. Insulin includes both long and short acting forms and formulations of insulin. PPAR agonist may include agonists of any of the PPAR subunits or combinations thereof. For example, PPAR agonist may include agonists of PPAR-α, PPAR-γ, PPAR-δ or any combination of two or three of the subunits of PPAR. PPAR agonists include, for example, rosiglitazone, troglitazone, and pioglitazone. Sulfonylurea drugs include, for example, glyburide, glimepiride, chlorpropamide, tolbutamide, and glipizide. α-glucosidase inhibitors that may be useful in treating diabetes when administered with a compound of the invention include acarbose, miglitol, and voglibose. Insulin sensitizers that may be useful in treating diabetes include PPAR-γ agonists such as the glitazones (e.g., troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, and the like); biguanides such as metformin and phenformin; protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors; dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors; and thiazolidinediones and non-thiazolidinediones.

Hepatic glucose output lowering compounds that may be useful in treating diabetes when administered with a compound of the invention include metformin, such as Glucophage and Glucophage XR. Insulin secretagogues that may be useful in treating diabetes when administered with a compound of the invention include sulfonylurea and non-sulfonylurea drugs: GLP-1, GIP, secretin, nateglinide, meglitinide, repaglinide, glibenclamide, glimepiride, chlorpropamide, glipizide. GLP-1 includes derivatives of GLP-1 with longer half-lives than native GLP-1, such as, for example, fatty-acid derivatized GLP-1 and exendin. In one embodiment of the invention, compounds of the invention are used in combination with insulin secretagogues to increase the sensitivity of pancreatic β-cells to the insulin secretagogue.

[182] Compounds of the invention may also be used in methods of the invention in combination with anti-obesity drugs. Anti-obesity drugs include β-3 agonists; CB-1 antagonists; neuropeptide Y5 inhibitors; appetite suppressants, such as, for example, sibutramine (Meridia); and lipase inhibitors, such as, for example, orlistat (Xenical).

[183] Compounds of the invention may also be used in methods of the invention in combination with drugs commonly used to treat lipid disorders in diabetic patients. Such drugs include, but are not limited to, HMG-CoA reductase inhibitors, nicotinic acid, lipid lowering drugs (e.g., stanol esters, sterol glycosides such as tiqueside, and azetidinones such as ezetimibe), ACAT inhibitors (such as avasimibe), bile acid sequestrants, bile acid reuptake inhibitors, microsomal triglyceride transport inhibitors, and fibric acid derivatives. HMG-CoA reductase inhibitors include, for example, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, itavastatin, cerivastatin, and ZD-4522. Fibric acid derivatives include, for example, clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, beclofibrate, etofibrate, and gemfibrozil. Sequestrants include, for example, cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran.

[184] Compounds of the invention may also be used in combination with anti-hypertensive drugs, such as, for example, β-blockers and ACE inhibitors. Examples of additional anti-hypertensive agents for use in combination with the compounds of the present invention include calcium channel blockers (L-type and T-type; e.g., diltiazem, verapamil, nifedipine, amlodipine and mybefradil), diuretics (e.g., chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid tricrynafen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamtrenene, amiloride, spironolactone), renin inhibitors, ACE inhibitors (e.g., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, ciiazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e. g., losartan, irbesartan, valsartan), ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrsentan, neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopepsidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates.

[185] Such co-therapies may be administered in any combination of two or more drugs (*e.g.*, a compound of the invention in combination with an insulin sensitizer and an anti-obesity drug).

Such co-therapies may be administered in the form of pharmaceutical compositions, as described above.

[186] Based on well known assays used to determine the efficacy for treatment of conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the compounds of this invention can readily be determined for treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient (e.g., compounds) to be administered in the treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

[187] The total amount of the active ingredient to be administered may generally range from about 0.0001 mg/kg to about 200 mg/kg, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 200 mg/kg body weight per day. A unit dosage may contain from about 0.05 mg to about 1500 mg of active ingredient, and may be administered one or more times per day. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous, and parenteral injections, and use of infusion techniques may be from about 0.01 to about 200 mg/kg. The daily rectal dosage regimen may be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The transdermal concentration may be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg.

[188] Of course, the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of the specific compound employed, the age of the patient, the diet of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of treatment and number of doses of a compound of the present invention may be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

[189] The compounds of this invention may be utilized to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof in an appropriately formulated pharmaceutical composition. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for a particular condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions which are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound. A pharmaceutically acceptable carrier is any carrier which is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient. A therapeutically effective amount of a compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated. The compounds described herein may be administered with a pharmaceutically-acceptable carrier using any effective conventional dosage unit forms, including, for example, immediate and timed release preparations, orally, parenterally, topically, or the like.

[190] For oral administration, the compounds may be formulated into solid or liquid preparations such as, for example, capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms may be a capsule which can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

[191] In another embodiment, the compounds of this invention may be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose, and cornstarch in combination with binders such as acacia, cornstarch, or gelatin; disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum; lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example, talc, stearic acid, or magnesium, calcium or zinc stearate; dyes; coloring agents; and flavoring agents intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent, or emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets, pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

[192] Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent, and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, those sweetening, flavoring and coloring agents described above, may also be present.

[193] The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, and (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

[194] Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil, or coconut oil; or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or *n*-propyl p-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

[195] Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol, or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservativ , flavoring and coloring agents.

[196] The compounds of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the compound in a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which may be a sterile liquid or mixture of liquids such as water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions; an alcohol; glycols; glycerol ketals; ethers; an oil; a fatty acid; a fatty acid ester or glyceride; or an acetylated fatty acid glyceride with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant; suspending agent; or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

[197] The parenteral compositions of this invention may typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) of from about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.

[198] The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents, dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived form a fatty acid and a hexitol, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride.

[199] The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid may be used in the preparation of injectables.

[200] A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions may be prepared by mixing the drug (e.g., compound) with a suitable non-irritation excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such material are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

A35

134

[201] Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (*see*, e.g., U.S. Patent No. 5,023,252, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

[202] It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. For example, direct techniques for administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in U.S. Patent No. 5,011,472, incorporated herein by reference.

[203] The compositions of the invention may also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as carriers or diluents, as necessary or desired. Any of the compositions of this invention may be preserved by the addition of an antioxidant such as ascorbic acid or by other suitable preservatives. Conventional procedures for preparing such compositions in appropriate dosage forms can be utilized.

[204] The compounds described herein may be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. For example, the compounds of this invention can be combined with known anti-obesity, or with known antidiabetic or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

[205] The compounds described herein may also be utilized, in free base form or in compositions, in research and diagnostics, or as analytical reference standards, and the like. Therefore, the present invention includes compositions which are comprised of an inert carrier and an effective amount of a compound identified by the methods described herein, or a salt or ester thereof. An inert carrier is any material which does not interact with the compound to be carried and which lends support, means of conveyance, bulk, traceable material, and the like to the compound to be carried. An effective amount of compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular procedure being performed.

[206] Formulations suitable for subcutaneous, intravenous, intramuscular, and the like; suitable pharmaceutical carriers; and techniques for formulation and administration may be prepared by any of the methods well known in the art (*see, e.g.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20th edition, 2000).

A.36

135

[207] It should be apparent to one of ordinary skill in the art that changes and modifications can be made to this invention without departing from the spirit or scope of the invention as it is set forth herein.

Biological Evaluation

[208] In order that this invention may be better understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustration only, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any manner. All publications mentioned herein are incorporated by reference in their entirety.

[209] Demonstration of the activity of the compounds of the present invention may be accomplished through *in vitro, ex vivo*, and *in vivo* assays that are well known in the art. For example, to demonstrate the efficacy of a pharmaceutical agent for the treatment of diabetes and related disorders such as Syndrome X, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, and hyperinsulinemia, the following assays may be used.

In vitro Assay

Insulin Secretion from INS-1 Cells

[210] INS-1 cells were isolated from X-ray induced rat insulinoma (Asfari, et al., Endocrinology 130:167, 1992). INS-1 cells were seeded at 30,000 cells per well in Biocoat Collagen1 Cellware 96-well plates and incubated for 4-5 days. The cells were then treated for 2 days with complete media (RPMI 1640, 10% Fetal Bovine Serum, 100 µg/mL Penicillin/Streptomycin, 0.5 mM sodium pyruvate, 10 mM HEPES, and 50 µM beta-mercaptoethanol) adjusted to 3 mM glucose. After the two-day treatment, the cells were washed with Krebs-Ringer-Bicarbonate-HEPES (KRBH) containing 3 mM glucose. The cells were then incubated for 30 min in the same buffer. The cells were incubated for an additional 2 h in the presence of the desired concentration of glucose and compounds. The supernatants were harvested.

[211] To determine the amount of insulin secreted, the supernatants were mixed with anti-insulin antibody and a tracer amount of ^{125}I-insulin in phosphate buffered saline containing 0.5% bovine serum albumin. Protein A coated SPA (scintillation proximity assay) beads were added. The plates were incubated for 5-20 h and counted on a scintillation counter to measure insulin levels. Activity for compounds at a given concentration was expressed as a fold-stimulation of insulin secretion relative to controls.

Insulin Secretion from Dispersed Rat Islet Cells

[212] Insulin secretion of dispersed rat islets mediated by a number of compounds of the present invention was measured as follows. Islets of Langerhans, isolated from male Sprague-Dawley rats (200-250 g), were digested using collagenase. The dispersed islet cells were treated with trypsin, seeded into 96 V-bottom plates, and pelleted. The cells were then cultured overnight in media with or without compounds of this invention. The media was aspirated, and the cells

were pre-incubated with Krebs-Ring r-HEPES buffer containing 3 mM glucose for 30 minutes at 37°C. The pre-incubation buffer was removed, and the cells were incubated at 37°C with Krebs-Ringer-HEPES buffer containing the appropriate glucose concentration (e.g., 8 mM) with or without compounds for an appropriate time. In some studies, an appropriate concentration of GLP-1 or forskolin was also included. A portion of the supernatant was removed and its insulin content was measured by SPA. The results were expressed as "fold over control" (FOC).

[213] In this assay, an increase of insulin secretion from dispersed rat islet cells was defined as an increase of at least 1.4-fold.

***In vivo* Assay**

Effect of Compounds on Intraperitoneal Glucose Tolerance in Rats

[214] The *in vivo* activities of the compounds of this invention when administered via oral gavage were examined in rats. Rats fasted overnight were given an oral dose of vehicle control or compound. Three hours later, basal blood glucose was measured, and the rats were given 2 g/kg of glucose intraperitoneally. Blood glucose was measured again after 15, 30, and 60 min. The representative compounds of this invention significantly reduced blood glucose levels relative to the vehicle following the IPGTT (Intraperitoneal Glucose Tolerance Test).

Method for Measuring an Effect on Cardiovascular Parameters

[215] Cardiovascular parameters (e.g., heart rate and blood pressure) are also evaluated. SHR rats are orally dosed once daily with vehicle or test compound for 2 weeks. Blood pressure and heart rate are determined using a tail-cuff method as described by Grinsell, et al., (Am. J. Hypertens. 13:370-375, 2000). In monkeys, blood pressure and heart rate are monitored as described by Shen, et al., (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278:1435-1443, 1996).

Method for Measuring Triglyceride Levels

[216] hApoA1 mice (obtained from Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) are bled (by either eye or tail vein) and grouped according to equivalent mean serum triglyceride levels. They are dosed orally (by gavage in a pharmaceutically acceptable vehicle) with the test compound once daily for 8 days. The animals are then bled again by eye or tail vein, and serum triglyceride levels are determined. In each case, triglyceride levels are measured using a Technicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY).

Method for Measuring HDL-Cholesterol Levels

[217] To determine plasma HDL-cholesterol levels, hApoA1 mice are bled and grouped with equivalent mean plasma HDL-cholesterol levels. The mice are orally dosed once daily with vehicle or test compound for 7 days, and then bled again on day 8. Plasma is analyzed for HDL-cholesterol using the Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Method for Measuring Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglycerides, and Glucose Levels

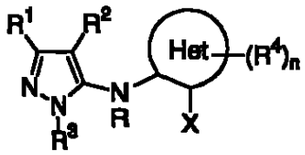
[218] In another in vivo assay, obese monkeys are bled, then orally dosed once daily with vehicle or test compound for 4 weeks, and then bled again. Serum is analyzed for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, and glucose using the Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Lipoprotein subclass analysis is performed by NMR spectroscopy as described by Oliver, et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:5306-5311, 2001).

[219] All publications and patents mentioned in the above specification are incorporated herein by reference. Various modifications and variations of the described compositions and methods of the invention will be apparent to those skilled in the art without departing from the scope and spirit of the invention. Although the invention has been described in connection with specific preferred embodiments, it should be understood that the invention as claimed should not be unduly limited to such specific embodiments. Indeed, various modifications of the above-described modes for carrying out the invention which are obvious to those skilled in the field of molecular biology or related fields are intended to be within the scope of the following claims. Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the following claims.

Claims

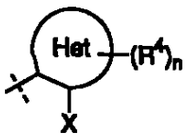
We claim:

1. A heteroarylaminopyrazole derivatives of Formula (I)

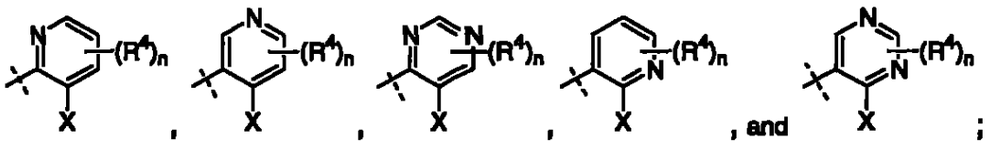


(I)

wherein



is a substituted heterocyclic aromatic ring radical selected from



R is H, or (C_1-C_8)alkyl;

R^1 is H,

(C_1-C_8)alkyl optionally substituted with phenyl, said phenyl being optionally substituted with halo, or [tri(C_1-C_4)alkyl]silyl,

(C_3-C_8)alkenyl,

(C_3-C_8)alkynyl,

(C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl, CF_3, and halo,

(C_1-C_3)haloalkyl, or

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, (C_1-C_8)haloalkyl, (C_1-C_3)haloalkoxy, and cyano;

R^2 is H,

halo,

(C_1-C_8)alkyl,

pyridyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, halo, and (C_1-C_8)alkyl,

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo,

pyrimidyl,
thienyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_3)alkylthio, cyano and halo,
benzothienyl, optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_3)alkylthio, cyano and halo,
or furyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_3)alkylthio, cyano and halo;

R^3 is (C_1-C_3)alkyl,
(C_3-C_6)cycloalkyl,
(C_2-C_3)haloalkyl or
phenyl optionally substituted with up to four substituents selected from the group consisting of
(C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
halo,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkoxy,
(C_1-C_3)alkylthio, and
cyano;

R^4 is (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)alkylthio,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, or
halo;

n = 0, 1, 2, or 3;

X is CO_2R^7, $CONR^5R^6$, or SO_2NH_2;

R^5 is H, (C_1-C_3)alkyl, phenyl optionally substituted with halo or benzyl optionally substituted on the phenyl ring with halo;

R^6 is H or (C_1-C_3)alkyl;

or

R^5 and R^6, taken together with N atom to which they are attached, may form a piperidine, morpholine, thiomorpholine, or piperazine ring said piperazine optionally substituted on N with $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

R^7 is H,

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

benzyl optionally substituted on the aryl ring with up to two substituents selected from the group consisting of

halo,

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_3)$alkoxy,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkoxy, and

$(C_1\text{-}C_6)$alkylthio;

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

halo,

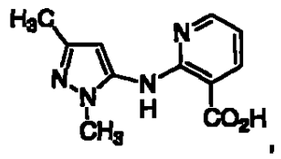
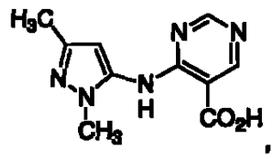
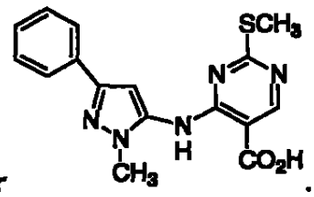
$(C_1\text{-}C_6)$alkoxy,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkoxy, and

$(C_1\text{-}C_6)$alkylthio;

and pharmaceutically acceptable salts thereof;
provided that the compound of Formula (I) is not

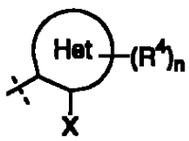

,

, or

.

142

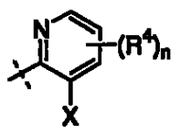
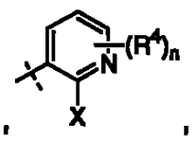
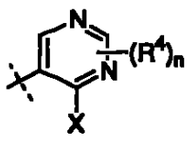
141

2. The compound of claim 1,

wherein



is a substituted heterocyclic aromatic ring radical selected from


, 
, and 
;

R is H, or $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

R^1 is H,

$(C_1\text{-}C_8)$alkyl optionally substituted with phenyl, said phenyl being optionally substituted with halo, or [tri$(C_1\text{-}C_4)$alkyl]silyl,

$(C_3\text{-}C_8)$alkenyl,

$(C_3\text{-}C_8)$alkynyl,

$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, CF_3, and halo,

$(C_1\text{-}C_8)$haloalkyl, or

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_3)$haloalkoxy, and cyano;

R^2 is H,

halo,

$(C_1\text{-}C_8)$alkyl,

pyridyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, halo, and $(C_1\text{-}C_8)$alkyl,

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, cyano and halo,

pyrimidyl,

thienyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, cyano and halo,

benzothienyl, optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, cyano and halo,

or furyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, cyano and halo;

143
142

R^3 is (C_1-C_3)alkyl,
(C_3-C_8)cycloalkyl,
(C_2-C_3)haloalkyl or
phenyl optionally substituted with up to four substituents selected from the group consisting of
(C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
halo,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkoxy,
(C_1-C_3)alkylthio, and
cyano;

R^4 is (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)alkylthio,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, or
halo;

n = 0, 1, 2, or 3;

X is CO_2R^7, $CONR^5R^6$, or SO_2NH_2;

R^5 is H, (C_1-C_3)alkyl, phenyl optionally substituted with halo or benzyl optionally substituted on the phenyl ring with halo;

R^6 is H or (C_1-C_3)alkyl;

or

R^5 and R^6, taken together with N atom to which they are attached, may form a piperidine, morpholine, thiomorpholine, or piperazine ring said piperazine optionally substituted on N with (C_1-C_3)alkyl;

R^7 is H,
(C_1-C_3)alkyl,
benzyl optionally substituted on the aryl ring with up to two substituents selected

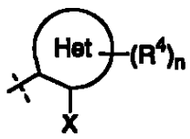
ATP 143

from the group consisting of
halo,
(C_1-C_3)alkyl,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, and
(C_1-C_3)alkylthio;
phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from
the group consisting of
(C_1-C_3)alkyl,
halo,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, and
(C_1-C_3)alkylthio;

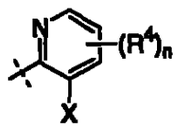
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compound of claim 1,

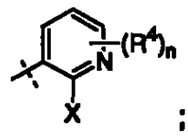
wherein



is a substituted heterocyclic aromatic ring radical selected from



and



;

R is H, or (C_1-C_3)alkyl;

R^1 is H,
(C_1-C_3)alkyl optionally substituted with phenyl, said phenyl being optionally substituted with halo, or [tri(C_1-C_4)alkyl]silyl,
(C_3-C_6)cycloalkyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl, CF_3, and halo,
(C_1-C_3)haloalkyl, or
phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group

consisting of halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, (C_1-C_3)haloalkyl, (C_1-C_3)haloalkoxy, and cyano;

R^2 is H,
halo,
(C_1-C_8)alkyl,
pyridyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, halo, and (C_1-C_8)alkyl,
phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo,
pyrimidyl;

R^3 is (C_1-C_8)alkyl,
(C_3-C_8)cycloalkyl,
(C_2-C_3)haloalkyl or
phenyl optionally substituted with up to four substituents selected from the group consisting of
(C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
halo,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_8)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkoxy,
(C_1-C_8)alkylthio, and
cyano;

R^4 is (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
(C_1-C_8)alkoxy,
(C_1-C_8)alkylthio,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, or
halo;

n = 0, 1, or 2;

X is CO_2R^7 or $CONR^5R^6$;

R^5 is H or (C_1-C_8)alkyl;

R^6 is H or (C_1-C_8)alkyl;

or

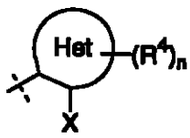
R^5 and R^6, taken together with N atom to which they are attached, may form a piperidine, morpholine, thiomorpholine, or piperazine ring said piperazine optionally substituted on N with $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

R^7 is H,
$(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

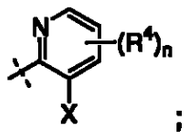
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. The compound of claim 1,

wherein



is a substituted heterocyclic aromatic ring radical selected from



;

R is H, or $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

R^1 is H,
$(C_1\text{-}C_8)$alkyl optionally substituted with phenyl, said phenyl being optionally substituted with halo, or [tri$(C_1\text{-}C_4)$alkyl]silyl,
$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, CF_3, and halo,
$(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl, or
phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_3)$haloalkoxy, and cyano;

R^2 is H,
halo,
$(C_1\text{-}C_8)$alkyl,

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkylthio, cyano and halo;

R^3 is (C_1-C_8)alkyl,
(C_3-C_8)cycloalkyl,
(C_2-C_3)haloalkyl or
phenyl optionally substituted with up to four substituents selected from the group consisting of
(C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
halo,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_8)alkoxy,
(C_1-C_3)haloalkoxy,
(C_1-C_8)alkylthio, and
cyano;

R^4 is (C_1-C_8)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
(C_1-C_8)alkoxy,
(C_1-C_8)alkylthio,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, or
halo;

n = 0, 1, or 2;

X is CO_2R^7 or $CONR^5R^6$;

R^5 is H or (C_1-C_8)alkyl;

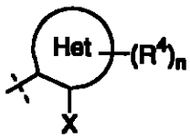
R^6 is H or (C_1-C_8)alkyl;

R^7 is H,
(C_1-C_8)alkyl,

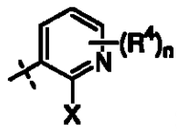
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. The compound of claim 1,

wherein



is a substituted heterocyclic aromatic ring radical selected from



;

R is H, or $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

R^1 is H,

$(C_1\text{-}C_8)$alkyl optionally substituted with phenyl, said phenyl being optionally substituted with halo, or [tri$(C_1\text{-}C_4)$alkyl]silyl,

$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, CF_3, and halo,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl, or

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_3)$haloalkoxy, and cyano;

R^2 is H,

halo,

$(C_1\text{-}C_8)$alkyl,

phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$alkylthio, cyano and halo;

R^3 is $(C_1\text{-}C_8)$alkyl,

$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,

$(C_2\text{-}C_3)$haloalkyl or

phenyl optionally substituted with up to four substituents selected from the group consisting of

$(C_1\text{-}C_8)$alkyl optionally substituted with one $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy,

halo,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkyl,

$(C_1\text{-}C_8)$alkoxy,

$(C_1\text{-}C_3)$haloalkoxy,

(C_1-C_3)alkylthio, and
cyano;

R^4 is (C_1-C_3)alkyl optionally substituted with one (C_1-C_4)alkoxy,
(C_1-C_3)alkoxy,
(C_1-C_3)alkylthio,
(C_1-C_3)haloalkyl,
(C_1-C_3)haloalkoxy, or
halo;

n = 0, 1, or 2;

X is CO_2R^7 or $CONR^5R^6$;

R^5 is H or (C_1-C_3)alkyl;

R^6 is H or (C_1-C_3)alkyl;

R^7 is H,
(C_1-C_3)alkyl,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[3-cyclopentyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
3-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid;
2-{[3-(2,2-dimethylpropyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[1-(2-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
3-{[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}pyridine-2-carboxylic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid;

486
149

2-{[3-*tert*-butyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-5-fluoronicotinic acid;
2-{[3-cyclohexyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[1-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(5-methoxy-2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[1-(2,5-dimethylphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[3-(4-fluorophenyl)-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-6-methylnicotinic acid;
2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(3-methoxy-2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-(1,1-dimethylpropyl)-1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2-chlorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid;
2-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}nicotinic acid; and
3-{[3-*tert*-butyl-1-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]amino}-5-(trifluoromethyl) pyridine-2-carboxylic acid.

7. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more pharmaceutical agents.

9. The pharmaceutical composition of claim 14, wherein said pharmaceutical agent is selected from the group consisting of PPAR ligands, insulin secretagogues, sulfonylurea drugs, α-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, hepatic glucose output lowering compounds, insulin and insulin derivatives, biguanides, protein tyrosine phosphatase-1B, dipeptidyl peptidase IV, 11beta-HSD inhibitors, anti-obesity drugs, HMG-CoA reductase inhibitors, nicotinic acid, lipid lowering drugs, ACAT inhibitors, bile acid sequestrants, bile acid reuptake inhibitors, microsomal triglyceride transport inhibitors, fibric acid derivatives, β-blockers, ACE inhibitors, calcium channel blockers, diuretics, renin inhibitors, AT-1

151
150

receptor antagonists, ET receptor antagonists, neutral endopeptidase inhibitors, vasopepsidase inhibitors, and nitrates.

10. A method of treating diabetes comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

11. The method of claim 10, wherein said diabetes is selected from the group consisting of type 1 diabetes, type 2 diabetes, maturity-onset diabetes of the young, latent autoimmune diabetes adult, and gestational diabetes.

12. A method of treating Syndrome X comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

13. A method of treating diabetes-related disorders comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

14. The method of claim 13, wherein said diabetes-related disorder is selected from the group consisting of hyperglycemia, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, and insulin resistance.

15. A method of treating or preventing secondary causes of diabetes comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

16. The method of claim 15, wherein said secondary cause is selected from the group consisting of glucocorticoid excess, growth hormone excess, pheochromocytoma, and drug-induced diabetes.

17. A method of treating diabetes comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more pharmaceutical agents.

18. The method of claim 17, wherein said pharmaceutical agent is selected from the group consisting of PPAR agonists, sulfonylurea drugs, non-sulfonylurea secretagogues, α-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, insulin secretagogues, hepatic glucose output lowering compounds, insulin, and anti-obesity agents.

151

19. The method of claim 18, wherein said diabetes is selected from the group consisting of type 1 diabetes, type 2 diabetes, maturity-onset diabetes of the young, latent autoimmune diabetes adult, and gestational diabetes.

20. A method of treating Syndrome X comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more pharmaceutical agents.

21. The method of claim 20, wherein said pharmaceutical agent is selected from the group consisting of PPAR agonists, sulfonylurea drugs, non-sulfonylurea secretagogues, α-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, insulin secretagogues, hepatic glucose output lowering compounds, insulin, and anti-obesity agents.

22. A method of treating diabetes-related disorders comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more pharmaceutical agents.

23. The method of claim 22, wherein said diabetes-related disorder is selected from the group consisting of hyperglycemia, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, dysilpidemia, hypertriglyceridemia, and insulin resistance.

24. The method of claim 23, wherein said pharmaceutical agent is selected from the group consisting of PPAR agonists, sulfonylurea drugs, non-sulfonylurea secretagogues, α-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, insulin secretagogues, hepatic glucose output lowering compounds, insulin, and anti-obesity agents.

25. A method of treating or preventing secondary causes of diabetes comprising the step of administering a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more pharmaceutical agents.

26. The method of claim 25, wherein said pharmaceutical agent is selected from the group consisting of PPAR agonists, sulfonylurea drugs, non-sulfonylurea secretagogues, α-glucosidase inhibitors, insulin sensitizers, insulin secretagogues, hepatic glucose output lowering compounds, insulin, and anti-obesity agents

27. A method of treating diabetes, Syndrome X, diabetes-related disorders or secondary causes of diabetes comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more agents selected from the group consisting of HMG-CoA reductase inhibitors, nicotinic acid, lipid lowering drugs, ACAT inhibitors, bile acid sequestrants, bile acid reuptake inhibitors, microsomal triglyceride transport inhibitors, fibric acid derivatives, β-blockers, ACE

inhibitors, calcium channel blockers, diuretics, renin inhibitors, AT-1 receptor antagonists, ET receptor antagonists, neutral endopeptidase inhibitors, vasopepsidase inhibitors, and nitrates.

28. The method of claim 27, wherein said diabetes-related disorder is selected from the group consisting of hyperglycemia, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, and insulin resistance.

29. The method of any one of claims 17 to 28, wherein the compound of claim 1 and one or more pharmaceutical agents are administered as a single pharmaceutical dosage formulation.

30. A method of treating cardiovascular disease comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a polypeptide of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

31. The method of claim 30, wherein said cardiovascular disease is selected from atherosclerosis, coronary heart disease, coronary artery disease, and hypertension.

32. A method of treating obesity comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

33. A method of stimulating insulin secretion in a subject in need thereof by administering to said subject a compound of claim 1 or a pharmaceutical composition of claim 7.

34. Compounds according to claim 1 for the treatment and/or prophylaxis of diabetes and diabetes-related disorders.

35. Medicament containing at least one compound according to claim 1 in combination with at least one pharmaceutically acceptable, pharmaceutically safe carrier or excipient.

36. Use of compounds according to claim 1 for manufacturing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diabetes and diabetes-related disorders.

37. Medicaments according to claim 35 for the treatment and/or prophylaxis of diabetes.

254
153

Derivados de Heteroarilaminopirazol Útiles para el Tratamiento de la Diabetes

Esta solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Acta Nro 60/548.331; presentada el 27 de febrero de 2004, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Acta Nro 60/572.906 presentada el 20 de mayo de 2004, el contenido de las cuales se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de heteroarilaminopirazol, a composiciones farmacéuticas y a métodos para el tratamiento de la diabetes y de trastornos relacionados

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de la glucosa, manifestándose entre otras cosas por un elevado nivel de la glucosa en sangre en el paciente diabético. Las deficiencias subyacentes llevan a una clasificación de la diabetes en dos grupos principales. La diabetes tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), aparece cuando en los pacientes faltan las células beta productoras de insulina en sus glándulas pancráticas. La diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), ocurre en pacientes con función deteriorada de las células beta y alteraciones en la acción de la insulina.

El tratamiento actual para los pacientes tipo 1 es la inyección de insulina, mientras que la mayoría de los pacientes tipo 2 es tratado con agentes que estimulan la función de las células beta o con agentes que aumentan la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Los fármacos actualmente usados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 incluyen inhibidores de la alfa-glucosidasa, sensibilizantes de la insulina, secretagogos de insulina y metformina.

Después de un tiempo, alrededor de la mitad de los sujetos diabéticos tipo 2 pierden la respuesta a este tipo de agentes. El tratamiento con insulina es instituido luego de que la dieta, el ejercicio y la medicación oral han fallado para mantener un nivel adecuado de glucosa en sangre. Los inconvenientes del tratamiento con insulina son la necesidad de inyectar el fármaco, la potencial hipoglucemia y la ganancia de peso.

A causa de los problemas con los actuales tratamientos, son necesarias nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En particular, son necesarios nuevos tratamientos para conservar la secreción normal de insulina (glucosa dependiente). Tales fármacos nuevas deben tener las siguientes características: dependencia de la glucosa para promover la secreción de insulina (es decir, compuestos que estimulen la secreción de insulina sólo en presencia de elevados niveles de glucosa en sangre), bajas tasas de fracaso primario y secundario y preservación de la función de las células de los islotes.

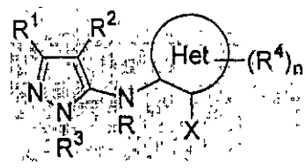
Las células INS-1 son un modelo para la secreción de insulina de células beta de los islotes. Cuando se mantienen en presencia de betamercaptoetanol, estas células retienen *in situ* muchas de las características de las células beta de los islotes. Las células secretan insulina en respuesta a la concentración de glucosa fisiológicamente relevante, con una EC_{50} de 6 mM de glucosa (Hohmeier, et al., Diabetes 49:424, 2002). Estas células también secretan insulina en respuesta a múltiples secretagogos conocidos, incluyendo agentes que elevan el nivel de AMP cíclico intracelular, nutrientes distintos de la glucosa y cloruro de potasio. Esta característica de las células INS-1 demuestra además que las células retienen muchas de las vías de señalización que están involucradas en la respuesta secretora de la insulina, y como tales son aptas para identificación de compuestos que afecten estas vías. Las células INS-1 son, por lo tanto, herramientas útiles para la determinación de compuestos que estimulan la

~~156~~
155

secreción de insulina en presencia de glucosa, y tales compuestos son útiles en el tratamiento de la diabetes y los trastornos relacionados.

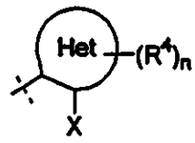
Descripcion de la invención

La invención provee derivados del heteroarilaminopirazol de fórmula (I)

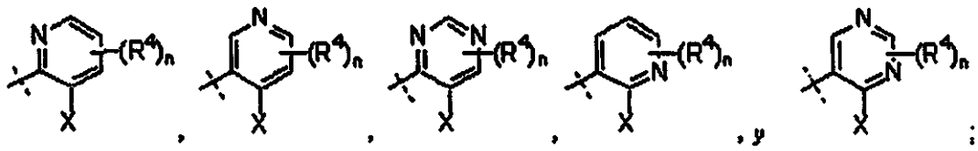


(I)

donde:



es un radical sustituido de anillo heterocíclico aromático seleccionado de



R es H o alquilo (C1-C6);

R^1 es H,

alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido por fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con halo, o [tri alquil (C1-C4)]sililo

alquenilo (C3-C6),

alquinilo (C3-C6),

cicloalquilo (C3-C6) sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C3), CF3 y halo,

haloalquilo (C1-C3), o

fenilo, sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), alquiltio (C1-C6), haloalquilo (C1-C3), haloalcoxi (C1-C3), y ciano;

R^2 es H,

halo,

alquilo (C1-C6),

piridilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi (C1-C6), alquiltio (C1-C6), halo y alquilo (C1-C6),

fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), alquiltio (C1-C6), ciano y halo,

pirimidilo

tienilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), alquiltio (C1-C6), ciano y halo,

benzotienilo, sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), alquiltio (C1-C6), ciano y halo,

o

furilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), alquiltio (C1-C6), ciano y halo;

R^3 es alquilo (C1-C6),

cicloalquilo (C3-C6),

haloalquilo(C2-C3) o

fenilo sustituido opcionalmente con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C4),

halo,

haloalquilo (C1-C3),

alcoxi (C1-C6),

haloalcoxi (C1-C3),

alquiltio (C1-C6) y

ciano;

R^4 es alquilo (C1-C6) sustituido opcionalmente con alcoxi (C1-C4),

alcoxi (C1-C6),

alquiltio (C1-C6),

haloalquilo (C1-C3),

haloalcoxi (C1-C3), o

halo;

n = 0, 1, 2, o 3;

X es CO_2R^7, $CONR^5R^6$, o SO_2NH_2;

R^5 es H, alquilo (C1-C6), fenilo sustituido opcionalmente con halo o bencilo sustituido opcionalmente en el anillo fenilo con halo;

R^6 es H o alquilo (C1-C6);

o

R^5 y R^6, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, pueden formar un anillo de piperidina, morfolina, tiomorfolina o piperazina, dicha piperazina sustituida opcionalmente en el N con alquilo (C_1-C_3);

R^7 es H,

alquilo (C1-C_6),

bencilo sustituido opcionalmente en el anillo arilo con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por

halo,

alquilo (C1-C_6),

alcoxi (C1-C_3),

259
158

haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3), y

alquiltio (C1-C_6);

fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por

alquilo (C1-C_6),

halo,

alcoxi (C1-C_6),

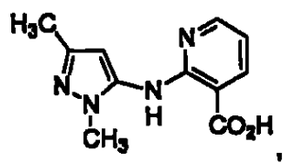
haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3), y

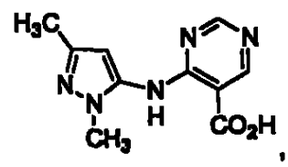
alquiltio (C1-C_6);

y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos;

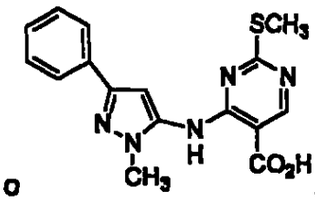
con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea



,



, o



.

Los términos identificados más arriba tienen el siguiente significado a lo largo de la memoria:

El término "halo" significa F, Br, Cl y I.

Los términos "alquilo (C1-C_3)" y "alquilo (C1-C_6)" significan un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 átomos de C o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de C respectivamente. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, hexilo y similares.

1605
159

El término "alquenilo (C3-C6)" significa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que contiene un doble enlace y entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 átomos de carbono. El doble enlace puede estar ubicado entre dos átomos de carbono disponibles de la cadena. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, alquilo, isopropenilo, 2-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 1-hexenilo y similares.

El término "alquinilo (C3-C_6)" significa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que contiene un triple enlace y entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 átomos de carbono. El triple enlace podría estar entre dos átomos de carbono disponibles de la cadena. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, propargilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 3-hexinilo y similares.

El término "cicloalquilo (C3-C_6)" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

Los términos "alcoxi (C1-C4)" y "alcoxi (C1-C6)" significan un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 átomos de C o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de C, respectivamente, estando dicho radical unido a un átomo de O. El átomo de O es el átomo por el que el sustituyente alcoxi está unido al resto de la molécula. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *ter*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

El término "haloalcoxi (C1-C_3)" significa a un grupo alcoxi (C1-C_3) sustituido en C con un átomo de halógeno. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 1-fluoro-2,2-dicloroetoxi y similares.

Los términos "haloalquilo (C1-C_3)" y "haloalquilo(C_2-C_3)" significan un grupo alquilo (C_1-C_3) y un grupo alquilo (C_2-C_3), respectivamente, sustituido en C con un

átomo de halógeno. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-dicloroetilo, 3-cloropropilo, 4-bromohexilo y similares.

El término "[tri-alquil (C1-C4)sililo]" significa un radical Si portador de tres sustituyentes alquilo (C1-C4), seleccionándose cada sustituyente independientemente. El átomo de Si es el átomo por medio del cual se une el radical al resto de la molécula. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, trimetilsililo, *ter*-butil-dimetilsililo y similares.

El término "alquiltio ($C1-C_6$)" significa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos, estando dicho radical unido a un átomo de S. El átomo de S es el átomo a través del cual el sustituyente alquiltio se une al resto de la molécula. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio y similares.

El término "sustituido opcionalmente" significa que el resto así modificado puede tener desde ninguno hasta por lo menos el máximo número de sustituyentes indicados. Cada sustituyente puede reemplazar a cualquier átomo de H en el resto así modificado como para que el reemplazo sea químicamente posible y químicamente estable. Cuando hay dos o más sustituyentes en cualquier resto, cada sustituyente se selecciona independientemente de cualquier otro sustituyente y puede, en consecuencia, ser igual o diferente.

En la fórmula (I), el punto de unión de los radicales anulares heterocíclicos



es la unión marcada con una línea punteada (—). El grupo X en cada radical está fijo en posición orto respecto del punto de unión del radical. Los grupos opcionales R^4 (hasta n) sobre el radical pueden estar ubicados en cualquier átomo de C disponible.

Formas Alternativas de los Nuevos Compuestos.

También están incluidos en los compuestos de la presente invención: (a) los estereoisómeros de los mismos, (b) las sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico, (c) los tautómeros de los mismos, (d) los ácidos protegidos y los ácidos conjugados de los mismos, y (e) los profármacos de los mismos.

Los estereoisómeros de estos compuestos pueden incluir, pero sin limitación, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Tales estereoisómeros pueden prepararse o separarse utilizando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enatioméricos, o por separación de isómeros de compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero sin limitación, isoméros cis o isoméros trans a partir de un doble enlace. Otros isoméros son contemplados entre los compuestos de la presente invención. Los isoméros pueden usarse ya sea en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los inhibidores descriptos anteriormente.

Las sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la presente invención incluyen sales comúnmente usadas en forma de sales de metales alcalinos o como sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea aceptable para uso farmacéutico. Las sales de adición con ácidos aceptables para uso farmacéutico pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos son: ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, hetrocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Ejemplos de tipos de ácidos orgánicos y sulfónicos incluyen, pero sin limitación, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico,

láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, pantoténico, 2-hidroxietansulfónico, toluensulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, *N*-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico, y combinaciones de los mismos.

Los tautómeros de los compuestos de la invención están abarcados por la presente invención. Así, por ejemplo, un carbonilo incluye su hidroxi-tautómero.

Los ácidos protegidos incluyen, pero sin limitación, ésteres, hidroxiamino derivados, amidas y sulfonamidas.

La presente invención incluye profármacos y sales de los profármacos. La formación de profármacos es bien conocida en el arte para mejorar las propiedades del compuestos progenitor, tales propiedades incluyen la solubilidad, absorción, biodisponibilidad y tiempo de liberación (*ver, "Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems"* (Sexta Edición), editado por Ansel et al., publ. por Williams & Wilkins, págs. 27-29, (1995), la cual se incorpora a la presente a modo de referencia). Los profármacos comúnmente utilizados se diseñan para sacar ventaja de las principales reacciones de biotransformación de los fármacos, y también se consideran dentro del alcance de la invención. Las principales reacciones de biotransformación de fármacos incluyen la *N*-desalquilación, *O*-desalquilación, hidroxilación alifática, hidroxilación aromática, *N*-oxidación, *S*-oxidación, desaminación, reacciones de hidrólisis, glucuronidación, sulfatación y acetilación (*ver. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Terapeutics* (Novena Edición), editor Molinoff et al., publ. por McGraw-Hill, págs. 11-13, (1996), la cual se incorpora a la presente a modo de referencia).

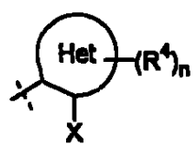
Una lista abarcativa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos de práctica ordinaria en el arte aparece en el primer tomo de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*; esta lista está representada típicamente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations. Las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos de práctica ordinaria en el arte se incorporan a la presente a modo de referencia.

Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican en concordancia con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ma. Ed., 1986-87, cara interna de tapa. Las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las utilizadas por los químicos de práctica ordinaria en el arte se incorporan a la presente a modo de referencia.

Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican en concordancia con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ma. Ed., 1986-87.

Métodos Generales de Preparación

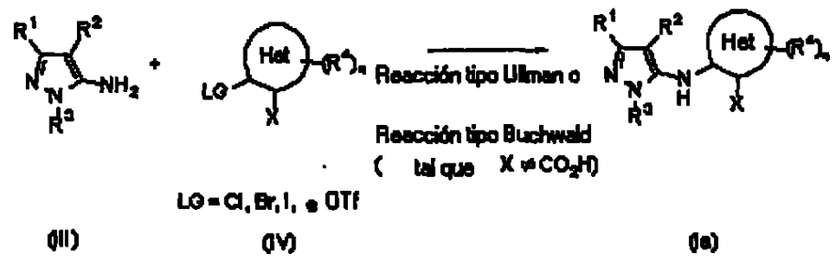
En general, los compuestos utilizados en esta invención pueden prepararse por técnicas estándar conocidas en el arte, por procesos conocidos análogos a los mismos, y/o por los procesos aquí descriptos, usando materiales de partida que pueden adquirirse en el comercio o producidos de acuerdo a métodos químicos convencionales de rutina. Los siguientes métodos de preparación se presentan para ayudar al lector en la síntesis de los compuestos de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario en los esquemas de reacción, los significados de $R^1 - R^7$, X y



son los mismos que se definieron más arriba.

El esquema de reacción A ilustra métodos generales de preparación de compuestos de Fórmula (Ia) [(I) donde R = H]. Un aminopirazol de Fórmula (III) se hace reaccionar con un ácido 2-cloro-, 2-bromo-, 2-iodo-, o 2-trifluorometilsulfonato-heteroaril carboxílico, éster carboxílico o carboxamida de Fórmula (IV), usando condiciones tipo Ullmann (ej., acetato de cobre (II) en DMF, calentado en un tubo sellado por 16 h). Alternativamente el acoplamiento de la Fórmula (III) a un éster 2-cloro, 2-bromo, 2-iodo, o 2-trifluorometilsulfonato-heteroaril carboxílico, carboxamida o sulfonamida de Fórmula (IV) puede también realizarse usando condiciones tipo Buchwald (carbonato de cesio, BINAP y un catalizador de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(OAc)_2$, en tolueno anhidro, calentando a 110°C por 16 h bajo atmósfera de argón).

Esquema de reacción A

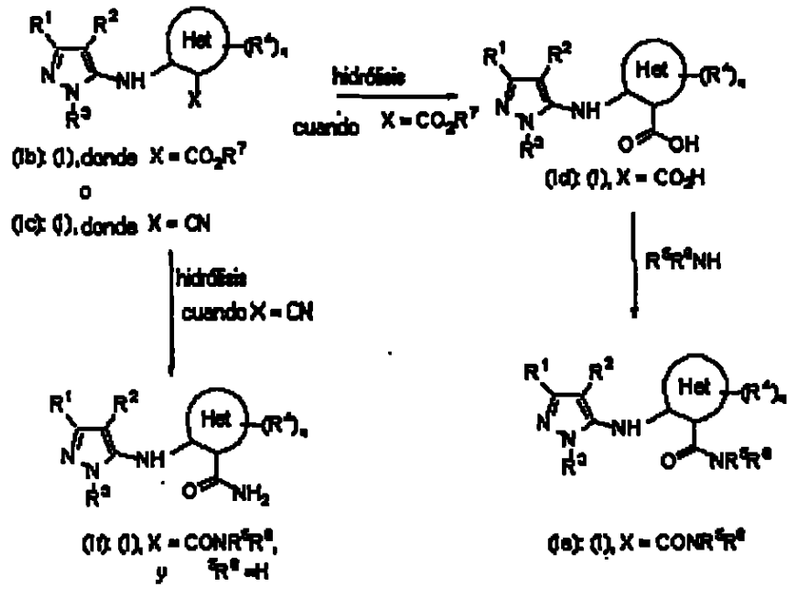


El esquema de reacción B ilustra la preparción de compuestos de Fórmula (Id) [Fórmula (I) donde X es COOH], y Fórmula (Ie) [Fórmula (I) donde X es $CONR^5R^6$]. El compuesto éster de Fórmula (Ib) [Fórmula (I) donde X es CO_2R^7] se prepara como en el esquema de reacción A, se hidroliza al compuesto ácido de Fórmula (Id), usualmente en base acuosa débil. La fórmula (Id) puede convertirse entonces a amidas de Fórmula (Ie) por reacción con una amina R^5R^6NH, opcionalmente en presencia de una mezcla de agentes de acoplamiento tales como OBT, EDCI y trietilamina. Alternativamente, un compuesto con grupo nitrilo

166
165

de Fórmula (Ic) [Fórmula (I) donde X es CN] puede hidrolizarse directamente en base acuosa para dar la amida de Fórmula (IF) [Formula (I) donde X es $CONR^5R^6$ y R^5 y R^6 son H].

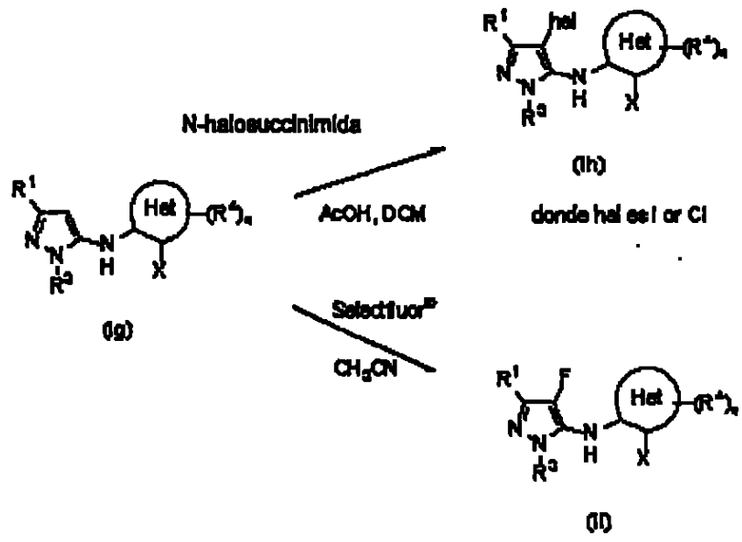
Esquema de reacción B



El Esquema de reacción C ilustra el método general de preparación de compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es iodo, cloro o flúor. El compuesto de Fórmula (Ig) [Fórmula (I) donde R^2 es H] puede ser iodado o clorado con un reactivo tal como N-iodosuccinimida (NIS) o N-clorosuccinimida (NCS) para producir el compuesto de Fórmula (Ih) [Fórmula (I) donde R^2 es I o Cl]. En forma similar, el tratamiento del compuesto de Fórmula (Ig) con un agente fluorante proporciona compuestos de Fórmula (Ii) [Fórmula (I) donde R^2 es F].

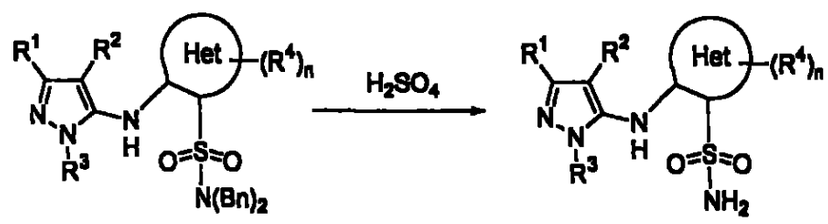
167
166

Esquema de reacción C



El esquema de reacción D bosqueja el método general para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) en los cuales X = SO2NH2. El compuesto *N,N*-dibencilsulfonamida de Fórmula (Ij) se prepara usando el tipo de reacción de acoplamiento Buchwald que se describe en el esquema de reacción A y puede des-bencilarse con ácido sulfúrico para dar el compuesto de Fórmula (Ik).

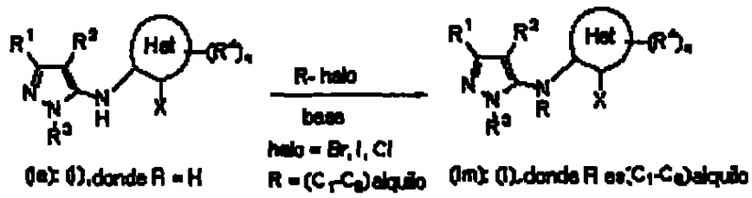
Esquema de reacción D



Los compuesto de Fórmula (Im) donde R es alquilo (C1-C6) se preparan por *N*-alquilación de los correspondientes compuestos de Fórmula (Ia) donde R es

H, usando condiciones estándar tales como aquellas que se muestran en el esquema de reacción E. Tales condiciones incluyen un agente alquilante tal como iodometano, y una base tal como hidruro de sodio y la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte tal como DMF. En el caso donde X es un éster carboxílico, se lleva a cabo una hidrólisis estándar (NaOH, H_2O) para dar los compuestos de Fórmula (I) donde R es alquilo y X es CO_2H.

Esquema de reacción E



(In): (I), donde R = H (Im): (I), donde R es (C1-C6)alquilo

cuando X = CO_2alquilo
un paso adicional de hidrólisis
da (I), donde R es alquilo (C1-C6)
y X = CO_2H

Síntesis de Intermediarios

Los intermediarios se adquieren en el comercio o se preparan por métodos estándar conocidos en el arte y/o por analogía con uno de los procedimientos que se muestran a continuación.

5-Aminopirazoles

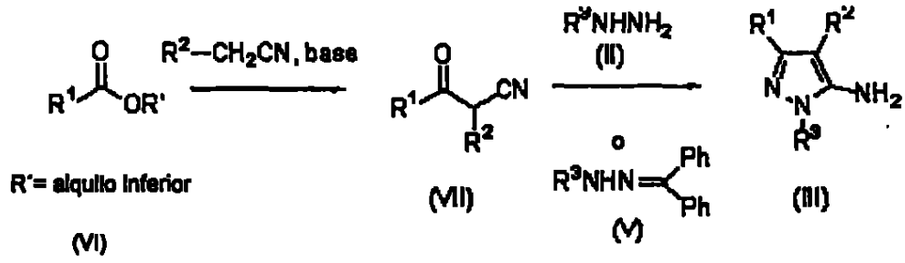
Los 5-aminopirazoles materiales de partida de Fórmula (III) se adquieren en el comercio o pueden prepararse como se muestra en los Esquemas de Reacción F, G o H.

En el Esquema de Reacción F, la condensación de un acetonitrilo sustituido opcionalmente con un éster sustituido apropiadamente (VI), y base, da la cianocetona (VII). Los ésteres de Fórmula (VI) donde R^1 es un fenilo sustituido

169
168

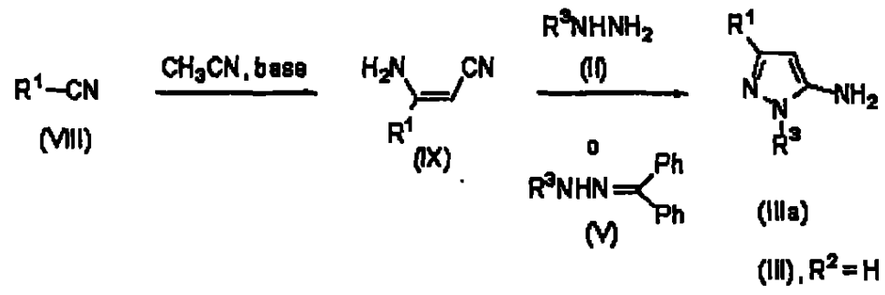
opcionalmente, pueden prepararse, si es necesario, a partir del compuesto bromado correspondiente de Fórmula R^1-Br, por ejemplo, por reacción con BuLi y CO_2 para formar un ácido de Fórmula R^1-COOH, el que puede ser esterificado a (VI). El compuesto de Fórmula (VII) se deja entonces reaccionar con una hidrazina sustituida de Fórmula (II) o una hidrazona sustituida de Fórmula (V) para dar el aminopirazol (III) deseado. Si se dispone comercialmente de la cianocetona (VII), se omite el primer paso.

Esquema de Reacción F



En el esquema de reacción G, un nitrilo de Fórmula (VIII) se deja reaccionar con acetonitrilo para formar el enaminonitrilo (IX), que luego se deja reaccionar con la hidrazina (II) o hidrazona (V) para formar (IIIa) [(III) donde R^2 = H].

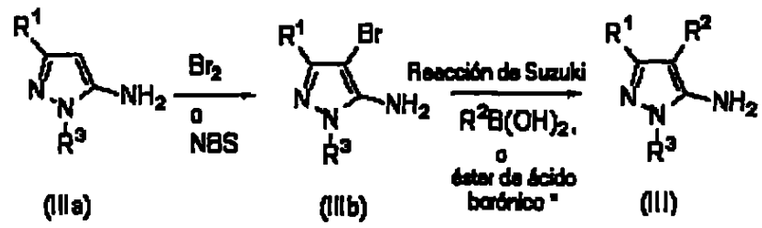
Esquema de Reacción G



~~175~~
169

El esquema de reacción H ilustra cómo el aminopirazol de Fórmula (IIIa) puede ser convertido a otros aminopirazoles de Fórmula (III) por bromación y reacción de acoplamiento de Suzuki para introducir un grupo R^2 distinto de H.

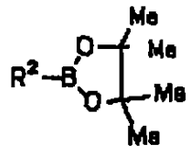
Esquema de reacción H



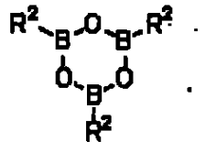
(IIIa) (IIIb) (III)

*los ésteres adecuados del ácido borónico incluyen

$R^2B(OR')_2$ donde R' es un grupo alquilo inferior, o dos grupos R' pueden formar un anillo tal como



y estéres triméricos del ácido borónico, tales como



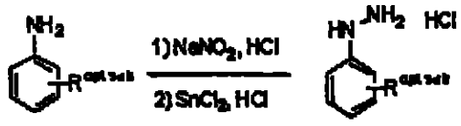
Ejemplos de preparaciones de aminopirazoles se muestran en las descripciones de los Intermediarios B-I, más abajo.

Hidrazinas e Hidrazonas

Las hidrazinas e hidrazonas materiales de partida de Fórmula (II) y Fórmula (V), respectivamente, se adquieren en el comercio o, en el caso de las fenil hidrazinas (R^3 = fenilo sustituido opcionalmente), pueden prepararse como se

muestra en el Esquema de Reacción I, en el cual una anilina sustituida se convierte en una sal de diazonio intermediaria que se reduce posteriormente usando cloruro de estaño(II) como reductor.

Esquema de Reacción I

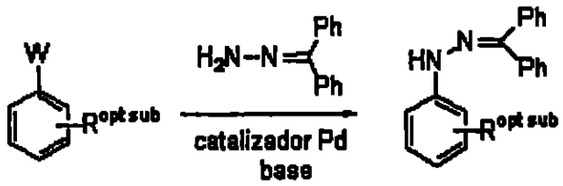


$R^{opt\ sub}$ = un sutituyente opcional

(Ia), (II), R^3 = fenilo opcionalmente sustituido

Las N-fenilhidrazonas pueden prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción J, a partir de un haluro de fenilo o trifluorometansulfonato de fenilo y una hidrazona tal como benzofenona hidrazona, en presencia de un catalizador de Pd y una base.

Esquema de Reacción J



$R^{opt\ sub}$ = un sustituyente opcional

W = Cl, Br, I, o OTf

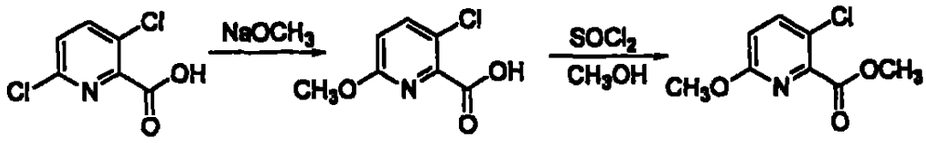
Un ejemplo de preparación de una arilhidrazina se muestra en la descripción del Intermediario A, más abajo. Ejemplos de preparación de arilhidrazonas se muestran en la descripción del Intermediario B, paso I, y del Intermediario C, paso 2.

Ácido Halopiridin- y Halopirimidin-Carboxílico y Derivados de Sulfonamidas

172
171

Los derivados de ácidos halopiridin- y halopirimidin-carboxílico usados en las reacciones de acoplamiento con 5-aminopirazoles se adquieren enel comercio o se preparan directamente medios directos bien conocidos en el arte. Otros sustituyentes de la piridina o pirimidina pueden ser introducidos por medios estándar, tales como el que se muestra en el Esquema de Reacción K para la preparación del 3-cloro-6-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo.

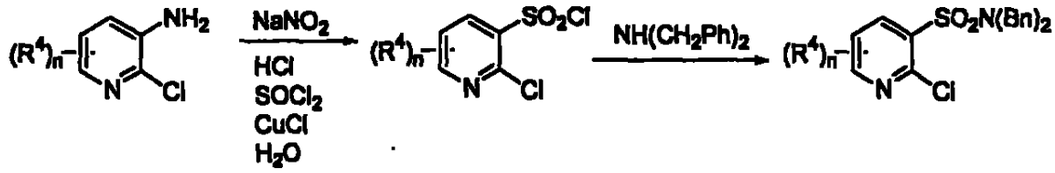
Esquema de Reacción K



Un ejemplo de una preparación semejante se muestra en la descripción del Intermediario J más abajo.

La síntesis de una 2-halopiridin-sulfonamida intermediaria se ilustra en el Esquema de Reacción L. La 2-cloro-3-aminopiridina se convierte en el cloruro de 2-cloropiridinsulfonilo por reacción con nitrito de sodio/ácido y cloruro de sulfurilo. Este compuesto se deja entonces reaccionar con dibencilamina para dar la 2-cloropiridin-3-sufonamida intermediario. Este producto puede ser llevado luego hacia un producto final usando los métodos descriptos en los Esquemas de Reacción A y D.

Esquema de reacción L



Ejemplos Específicos de la Invención

Los siguientes ejemplos específicos se presentan para ilustrar la invención descripta en la presente, pero no deben cosiderarse limitantes del alcance de la invención de ningún modo.

Abreviaturas y Siglas

Cuando las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria, tienen el siguiente significado:

abs absoluto

Ac acetilo

HAcO ácido acético

uma unidad de masa atómica

aq acuoso/a

BINAP 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Bn bencilo

Boc *t*-butoxicarbonilo

$BTMAICl_2$ diclorhidrato de benciltrimetilamonio

Bu butilo

Cl_3CD deuterocloroformo

CDI carbonil dilmidazol

Celite® marca registrada de fábrica de Celite Corporation de tierra filtrante de diatomeas

CI-MS espectroscopía de masa por ionización química

conc concentrado/a

d doblete

DCM diclorometano

dd doblete de dobletes

ddd doblete de doblete de dobletes

DMAP 4-(*N*,*N*-dimetil)amino piridina

~~279~~
173

DMF N,N-dimetil formamida

DMSO dimetilsulfóxido

DMSO-*d6* dimetilsulfóxido -d_6

DOWEX® 66 Hidróxido de Dowex, anión débilmente básico, macroporo, malla 25-50

dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDCI Cloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

EI Ionización por impacto de electrones

EI – MS Impacto electrónico – espectrometría de masa

equiv equivalente

ES – MS Espectrometría de masa por electroaspersión

Et etilo

Et_2O Eter dietílico

Et_3N Trietilamina

AcOEt Acetato de etilo

EtOH etanol

g gramo

GC–MS Cromatografía gaseosa – espectrometría de masa

h hora(s)

Hex hexanos

^1H RMN Resonancia magnética nuclear protónica

HOAT 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

HPLC Cromatografía líquida de alta resolución

HPLC ES-MS Cromatografía líquida de alta resolución – espectroscopía de masa por electroaspersión

KOtBu Terbutóxido de potasio

l	litro
LC-MS	Cromatografía líquida / espectroscopia de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
m	multiplete
M	molar
ml	mililitro
m/z	masa sobre carga
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minuto(s)
mmol	milimol
mol	mol
pf	punto de fusión
MS	espectrometría de masa
N	normal
AcONa	acetato de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NIS	*N*-iodosuccinimida
NMM	4-metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

176
175

Pd/C	Paladio sobre carbón
$(dppf)Cl_2$ Pd	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocianuro]dicloropaladio(II)
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Pr	propilo
psi	libras por pulgada cuadrada
PTSA	*ácido p-toluensulfónico*
q	cuadruplete
qt	quintuplete
R_f	factor de retención de TLC
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (HPLC)
s	singulete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	*ter-butil*dimetilsililo
TBDMSCl	cloruro de *ter-butil*dimetilsililo
TBS	*ter*-butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa delgada
TMS	tetrametilsilano
v/v	volumen en volumen
vol	volumen
w/w	peso en peso

Métodos Experimentales Generales:

Los líquidos y soluciones sensibles al aire y la humedad se transfirieron vía jeringa o cánula e introdujeron en los reactores a través de un tabique de goma.

177
176

Los reactivos de grado comercial y los solventes se usaron sin purificación adicional. El término "concentración a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 2000 Pa (15 mm de Hg). Todas las temperaturas se informan sin corrección en grados Celsius (°C). Se utilizó cromatografía en capa fina (TLC) en placas de vidrio EM Science pre-recubiertas con sílica gel 60 A F-254 de 250 µm. La cromatografía en columna (cromatografía flash) se realizó en un sistema Biotage usando cartuchos de gel de sílice pre-empacados de 32-63 micrones, 60 A. La purificación utilizando cromatografía HPLC en fase reversa fue realizada usando un sistema Gilson 215, usando típicamente una columna YMC Pro-C18 AS-342 (150 x 20 mm D.I.). Típicamente, la fase móvil utilizada fue una mezcla de H_2O (A) y MeCN (B). El agua podría mezclarse o no con 0,1% de TFA. Un gradiente típico sería:

Tiempo [min]	A: %	B: %	Flujo [ml/min]
0,50	90,0	10,0	1,0
11,00	0,0	100,0	1,0
14,00	0,0	100,0	1,0
15,02	100,0	0,0	1,0

Los espectros de masa por impacto de electrones (EI-MS) se obtuvieron con un espectrómetro de masa Hewlett Packard 5989A equipado con Cromatógrafo Gaseoso Hewlett Packard 5890, con una columna J & W DB-5 (0,25 µm; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250°C, y los espectros se barrieron en el rango 50-800 uma a 2 segundos por barrido.

Los espectros de cromatografía líquida de alta resolución-masa (LC-MS) se obtuvieron usando las siguientes alternativas:

(A) Un HPLC Hewlett-Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, con un equipo detector de longitud de onda variable fijado en 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120A), y un espectrómetro de masa con trampa para iones Finnigan LCQ con ionización por electroaspersión. Los espectros se barrieron en el rango 120-1200 uma usando un tiempo de ionización variable de acuerdo al número de iones de la fuente. Los eluyentes fueron A: 2% de acetonitrilo en agua con 0,02% de TFA, y B: 2% de agua en acetonitrilo con 0,018% de TFA. El gradiente de elución desde 10% a 95% de B en 3,5 minutos a un caudal de flujo de 1,0 ml/min se usó con una retención inicial de 0,5 minuto y una retención final de 95% de B de 0,5 minutos. El tiempo total de corrida fue de 6,5 minutos

o

(B) HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306 , un equipo Gilson 215 Automuestreador, un detector Wilson con arreglo de diodos, una columna YMC Pro C-18 (2 x 23mm, 120 A), y un espectrómetro de masa cuadrupolar único Micromass LCZ con ionización por electroaspersión z-spray. Los espectros se barrieron en el rango 120-800 uma durante 1,5 segundos. Los datos de ELSD (Detector de Dispersión de Luz por Evaporación) también se adquirieron como canal analógico. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con 0,02% de TFA, y B: agua al 2% en acetonitrilo con 0,018% de TFA. El gradiente de elución de 10% a 90% de B luego de 3,5 minutos con un caudal de flujo de 1,5 ml/min, se utilizó con una retención inicial de 0,5 minuto y una retención final de 90% de B de 0,5 minuto. El tiempo total de corrida fue de 4,8 minutos. Una válvula interruptora extra se usó en la columna para interrupción y regeneración.

La espectroscopía unidimensional de RMN de rutina se realizó en espectrómetros Varian Mercury-plus de 300/400 MHz. Las muestras se disolvieron en solventes deuterados obtenidos de Cambridge Isotope Labs, y se transfirieron a tubos de RMN ID Wilmad de 5mm. Los espectros se adquirieron a

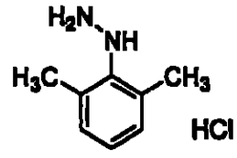
293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en escala de ppm y se refirieron a las señales adecuadas del solvente, tales como 2,49 ppm para DMSO-d_6 , 1,93 ppm para CD_3CN, 3,30 ppm para CD_3OD, 5,32 ppm para Cl_2CD_2 y 7,26 ppm para Cl_3CD para espectros de ^1H, y 39,5 ppm para DMSO-d_6, 1;3 ppm para CD_3CN, 49,0 ppm para CD_3OD, 53,8 ppm para Cl_2CD2 y 77,0 ppm para Cl_3CD para espectros de ^{13}C.

Síntesis de intermedíarios

Hidrazinas

Intermediario A

Preparación de clorhidrato de (2,6-dimetilfenil) hidrazina



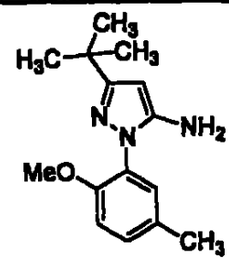
A una solución enfriada (0°C) de 2,6-dimetilanilina (5,0 g, 41,3 mmol) en ClH acuoso 50% (45 ml), se agregó lentamente bajo enfriamiento una solución fría (0°C) de NO2Na (2,85 g, 41,3 mmol) en agua (22,5 ml). La temperatura fue cuidadosamente monitoreada durante la adición y no se permitió que excediera los 5°C. Una vez completada la adición, la solución naranja claro conteniendo la sal de diazonio intermediaria se agitó a la misma temperatura durante 20 min. Se agregó a la reacción una mezcla de SnCl2 (11,0 g, 57,8 mmol) en ClH concentrado (30 ml) mezclando por 5 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se calentó entonces a ta y se agitó durante 6 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con un pequeño volumen de agua fría. El secado al vacío dio el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (7,00 g, 98%). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ES-MS *m/z* 137,0 (MH+); HPLC TR (min) 1,09.

1880
179

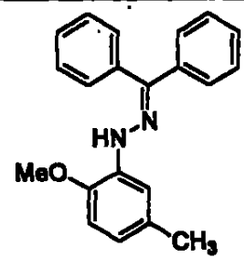
5-Aminopirazoles

Intermediario B

Preparación de 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



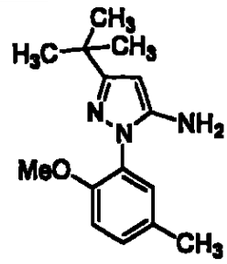
Paso 1: Preparación de difenilmetanona (2-metoxi-5-metilfenil) hidrazona



A una suspensión agitada desgasificada de 3-iodo-4-metoxitolueno (19,84 g, 80 mmol, 1 equiv), hidrazona de benzofenona (17,99 g, 88 mmol, 1,1 equiv), Xantphos (93 mg, 0,16 mmol, 0,2 mol%), y Pd(OAc)2 (36 mg, 0,16 mmol, 0,2 mol%) en tolueno anhidro (96 ml) se agregó NaOtBu (11,09 g, 112 mmol, 1,4 equiv) en una porción a ta. La mezcla se calentó a 85°C y agitó por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con 200 ml AcOEt y 100 ml de agua, entonces se separaron las fases. Los residuos insolubles de Pd fueron separados así como se eliminó la capa acuosa. La fase orgánica se lavó con 2 porciones de 100 ml de agua, entonces se secó con SO4 Na2. La solución se concentró a presión reducida, dando un sólido naranja amarillento. El sólido se trituró en 50 ml de MeOH, se recogió por filtración, y se lavó con 50 ml de MeOH. El secado por succión dio el compuesto del título como sólido amarillo (24,16 g, 95% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) □2.25 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.53 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.46 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.79 (s, 1H). ES-MS *m/z* 317.1 (MH+); HPLC TR (min) 4.26.

AST
180

Paso 2: Preparación de 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina

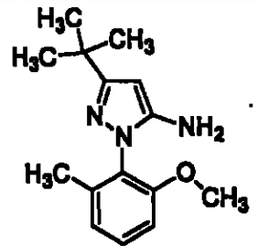


Una suspensión del producto obtenido en el paso 1 (20,0 g; 63,2 mmol; 1 equiv), 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (23,75 g; 189,6 mmol; 3 eq), y ácido p-toluensulfónico monohidratado (18,03 g; 94,8 mmol; 1,5 equiv) en EtOH absoluto (400 ml) se calentó a reflujo con agitación por 12 hs. El color de la reacción comenzó siendo amarillo pardo y luego verde. La RP-HPLC mostró que la reacción se el completó en un 50-60%. La mezcla se enfrió a ta, entonces se agregaron 100 ml de ClH 1N. La reacción se mantuvo con calentamiento a reflujo y agitación durante 12 horas. La RP-HPLC posterior indicó reacción completa. La mezcla se enfrió y el EtOH se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con 300 ml de AcOEt y 100 ml de ClH 1N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 75 ml). Las capas combinadas orgánica e inorgánica se analizaron por RP-HPLC; se encontró que la capa orgánica contenía cantidades sustanciales del producto, PTSA e impurezas, mientras que la acuosa contenía sólo trazas del producto y algo de PTSA. Luego el combinado de AcOEt se extrajo con ClH 2N (4 x 50 ml). El combinado de las capas acidificadas y la capa de AcOEt se analizaron de nuevo; no había ningún resto de producto en la capa orgánica, ni productos significativos en las capas acidificadas. Todas las capas acidificadas combinadas se lavaron una vez con 100 ml de Et2O, entonces se alcalinizaron a pH ~8 por adición de CO3HNa sólido. Se obtuvo un sólido rosado, que see recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 50 ml de agua. El sólido se trituró con 300 ml de Et2O, se recogió por filtración y se lavó con 100 ml de Et2O. El secado al vacío dio el compuesto del título como sólido

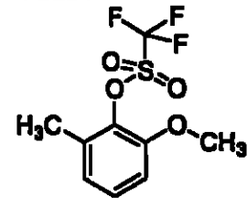
blancuzco (13,3 g, 81% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) □1,18 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H). ES-MS *m/z* 260,2 (MH^+); HPLC TR (min) 1,47.

Intermediario C

Preparación de 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



Paso 1: Preparación de 2-metoxi-6-metilfenil trifluorometansulfonato

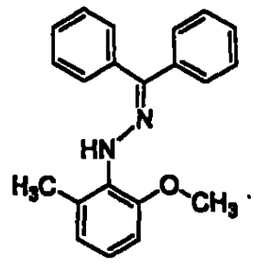


A una mezcla de 2-hidroxi-3-metoxitolueno (17.0 g, 0.123 mol) y trietilamina (19.72 ml, 0,141 mol) en diclorometano (425 ml) se agregó lentamente anhídrido trifluorometansulfónico (45,13 g, 0,160 mol) bajo enfriamiento a 0-5°C. La mezcla se calentó entonces a ta y se agitó durante 2 h. La TLC (Eluyente - AcOEt/Hexano 5%) indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se concentró por secado al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel usando un gradiente de hexanos - AcOEt/hexanos 10% como eluyente dio 34,37 g (99,4%) de trifluorometansulfonato de 2-metoxi-6-metilfenilo como un aceite claro.

1H RMN (400 MHz, Cl2CD2) □ 7,25 (t, 1H), 6,90 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); GC MS *m/z* 270 (M+); TR (min) 8,70.

Paso 2: Preparación de difenilmetanona (2-metoxi-6-metilfenil)hidrazona

183
182



Una mezcla de trifluorometansulfonato de 2-metoxi-6-metilfenilo (3.0 g, 0,011 mol), hidrazona de benzofenona (2,38 g, 0.012 mol), BINAP (0,691 g, 0,001 mol), y carbonato de cesio (5,06 g, 0,016 mol) en tolueno (50 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se agregó acetato de Paladio (II) (0,075 g, 0,33 mol), y la mezcla se calentó a 100°C por 16 h. El completamiento de la reacción se monitoreó con TLC (Eluyente - 5% AcOEt/Hexanos). La mezcla se enfrió a ta, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en sílica gel usando un gradiente de hexanos - 10% AcOEt/hexanos hasta alcanzar 3,40 g (97%) de difenilmetanona (2-metoxi-6-metilfenil)hidrazona. 1H RMN (400 MHz, Cl2CD2) δ 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); ES-MS *m/z* 317.1 (MH+); HPLC TR (min) 4,23.

Paso 3: Preparación de 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



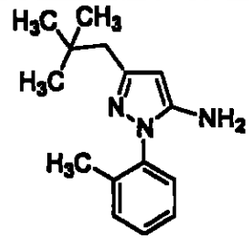
Una suspensión de difenilmetanona (2-metoxi-6-metilfenil)hidrazona (12,1 g, 0,038 mol), 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (8.62 g, 0.069 mol), y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (43,65 g, 0,229 mol) en EtOH (217 ml) se calentó a reflujo por 16 h. La reacción se consideró completa por TLC (Eluyente - 5% EtOAc/Hexanos). La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (150 ml) y se extrajo con dietil éter (6 x 100 ml). La extracción del exceso de 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo se monitoreó por TLC

(Eluyente - 15% AcOEt/Hexanos). La capa acuosa se alcalinizó ligeramente con CO3HNa sólido a pH ~9.0. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200, 1 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por secado al vacío. El producto se purificó por cromatografía de sílica gel usando un gradiente de 10-45% AcOEt/Hexanos como eluyente, para dar 3,28 g (33%) de 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina.

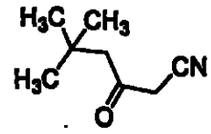
1H RMN (400 MHz, Cl2CD2) δ 7,32 (t, 1H), 6,92(t, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); ES-MS *m/z* 260 (MH+); HPLC TR (min) 1,46.

Intermediario D

Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amina



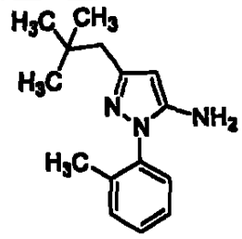
Paso 1: Preparación de 5,5-dimetil-3-oxohexanenitrilo



En un balón seco de 500 ml, se trató acetonitrilo (6,31, 153,6 mmol) disuelto en THF (50 ml) con LiHMDS (156.3 ml, solución 1,0 M en THF) a -78 °C. A esta solución se agregó 3,3-dimetilbutanoato de metilo en THF (50 ml) a -78 °C. La solución se calentó a ta, y se agregó CO_3HNa (100 ml, solución saturada). Se separó en capas y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó con SO_4Na_2, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado el cual se usó en el siguiente paso sin ningún tipo de purificación. ^1H RMN (300 MHz, Cl_2CD_2) δ 3,47 (s, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 1,03 (s, 9 H).

~~185~~
184

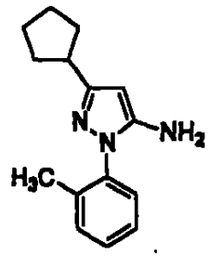
Paso 2: Preparación de 3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-ilamina



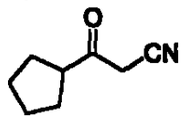
En una mezcla de 5,5-dimetil-3-oxohexanonitrilo (1,5 g, 10.77 mmol) (paso 1) y clorhidrato de (2-metilfenil) hidrazina (1,62, 10,24 mmol) se agregó ClH acuoso (1 N, 150 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. La solución resultante se enfrió a ta, se alcalinizó a pH 8 con solución acuosa de NaOH (1 N). El precipitado se recogió y el sólido se secó al vacío a 60°C para dar 1,6 g (61%) del producto deseado. 1H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 7,27-7,38 (m, 4 H), 5,42 (s, 1 H), 3,54 (br, s, 2 H), 2,40 (s, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 244,2 (MH+); HPLC TR (min) 1,01.

Intermediario E

Preparación de 3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



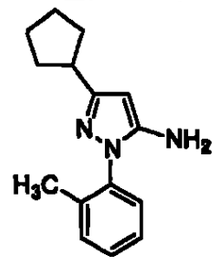
Paso 1: Preparación de 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo



A una suspensión de HNa (2,75 g, 68,7 mmol) en THF (15 ml) a 70°C se agregó gota a gota una solución de ciclopentancarboxilato de metilo (8,00 g, 62,4 mmol) y acetonitrilo anhidro (3,91 ml, 74,9 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó por 16 h a 70 –72 °C, se enfrió a ta, y se diluyó con acetato de etilo en ClH acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y se secó con (MgSO4). La remoción

del solvente produjo 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo, el cual se usó sin ninguna otra purificación.

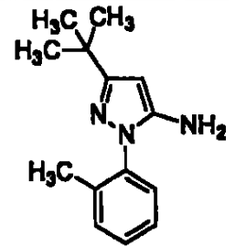
Paso 2: Preparación de 3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



Una solución de clorhidrato de (2-metilfenil)hidrazina (2,00 g, 14,6 mmol) y 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo bruto del paso previo (2,32 g, ~14,6 mmol) en tolueno (6 ml) se calentó por reflujo durante 16 h. La remoción del solvente a presión reducida produjo un residuo que se purificó por cromatografía en silica gel usando hexano/AcOEt (3:1, v/v) como eluyente. Concentrado a presión reducida produjo 3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina como un sólido naranja claro (2,19 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cl_3CD) δ 1,58-1,82 (m, 6H), 2,00-2,16 (m, 2H), 2,17-2,21 (s, 3H), 2,93-3,11 (m, 1H), 3,42-3,58 (s, 2H), 5,41-5,46 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H) 7,29-7,37 (m, 2H); ES-MS *m/z* 241,9 (MH^+); HPLC TR (min) 1,69.

Intermediario F

Preparación de 3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina

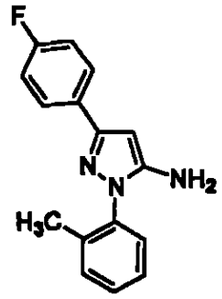


4,4-Dimetil-3-oxopentanonitrilo (36,7 g, 0,29 mol), clorhidrato de 2-metilfenilo (47,7 g, 0,29 mol), y ácido acético glacial (7,03 g, 6,7 ml, 0,12 mol) se disolvieron en alcohol abs (585 ml) y se calentó a reflujo por 18 h. Luego de eliminado el solvente a presión reducida, AcOEt y agua (500 ml de cada uno) se

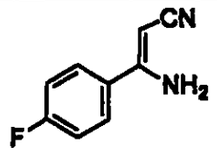
agregó entonces cuidadosamente bicarbonato de sodio (42 g, 0,50 mol) . Después de la adición de hexano (500 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (500 ml), y se secó con Na_2SO_4. La mezcla se filtró a través de un lecho de silica gel (500 g) sobre un embudo de vidrio sinterizado. Del lecho se eluyó con hexanos/AcOEt (1:1, v/v), y se filtró y concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con hexanos/AcOEt (9:1, v/v). Se filtró y desgasificó y secó al vacío para obtener como producto un sólido incoloro (61,5 g, 93 %). ^1H RMN (400 MHz, Cl_2CD_2) δ 1,29 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,56 (br, 2H), 5,48 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,31 (m, 2H).

Intermediario G

Preparación de 3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



Paso 1: Preparación de 3-amino-3-(4-fluorofenil)acrilonitrilo.

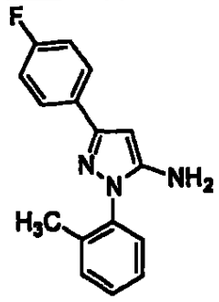


A una solución de 4-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 41,3 mmol) y acetonitrilo (4,35 ml, 82,5 mmol) en tolueno (100 ml) se agregó *ter*-butóxido de potasio (13,9 g, 124 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h, y luego se neutralizó por agregado de bicarbonato de sodio acuoso. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La solución orgánica se lavó con agua, se secó con (SO4Na2), y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOH/Et2O para obtener 3-amino-3-(4-fluorofenil)acrilonitrilo (6,20 g, 93%) como un sólido

188
187

blanco. 1H RMN (300 MHz, acetona-*d*6) δ 4,23 (s, 1H), 6,20 (s, 2 H), 7,22 (ddd, 2 H), 7,71 (m, 2 H).

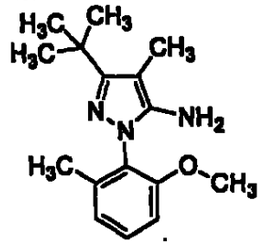
Paso 2: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



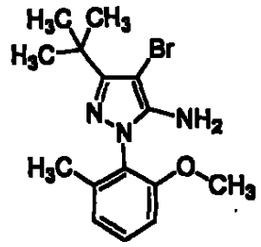
A una solución de 3-amino-3-(4-fluorofenil)acrilonitrilo (600 mg, 3,70 mmol) en ClH 1 N (6 ml) se agregó clorhidrato de (2-metilfenil)hidrazina (558 mg, 3,51 mmol). La reacción se siguió con reflujo durante 16 h, y se enfrió a ta. La mezcla resultante se alcalinizó a pH 12 por adición lenta de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El precipitado se recogió por filtración, y se recristalizó de EtOH/Et_2O para dar el intermediario (800 mg, 81%) como un sólido naranja claro. ^{1}H RMN (400 MHz, Cl_2CD_2) δ 2,20 (s, 3H), 2,14 (br s, 2H), 5,91 (s, 1H), 7,06 (t, 2H), 7,36 (d, 4H), 7,75 (m, 2H). Este material se utilizó sin ningún tipo de purificación.

Intermediario H

Preparación de3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-metil-1*H*-pirazol-5-amina

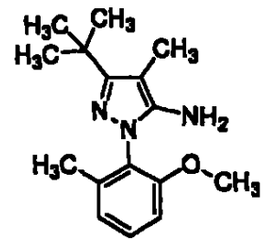


Paso 1: Preparación de 4-bromo-3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



A una solución de 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (2,00 g, 7,71 mmol) (Intermediario C) en ácido acético (15 ml) se agregó bromo (1170 mg, 0,38 ml, 7,33 mmol) gota a gota. Esta mezcla de reacción se agitó por 5 min a ta, y entonces se diluyó con agua (100 ml), produciendo un precipitado sólido. El sólido se recogió por filtración, se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO3 y salmuera y se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto (2683 mg, 102%) conteniendo impurezas menores. ES-MS *m/z* 338.2 (MH+); HPLC TA (min) 3,06.

Paso 2: Preparación of 3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metifenil)-4-metil-1*H*-pirazol-5-amina

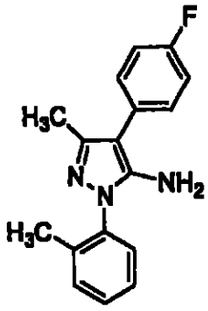


A una solución de 4-bromo-3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (2,6 g, 7,68 mmol) en DMF (15 ml) se agregó metilboroxina (6,66 ml, 46,08 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-butano]paladio (II) (481,97 mg, 0,80 mmol), y carbonato de potasio (3,3 g, 23,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 18 h a 155°C. La reacción fue diluida con agua (100 ml) y extraída con AcOEt (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, secó (Na2SO4), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de silica gel usando 90% hexano/AcOEt, para obtener el producto (1.7 g, 77%) como un sólido puro. 1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 1,24 (s, 9H),

1,96 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H). ES-MS *m/z* 274,2 (MH+); HPLC TR (min.) 1,78.

Intermediario I

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-3-metil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina

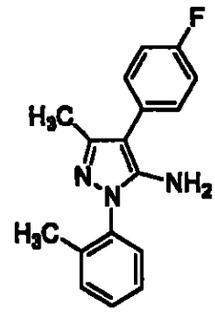


Paso 1: Preparación de 4-bromo-3-metil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina



A una solución de 3-metil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (7,78 g, 41,7 mmol) en ácido acético (90 ml) se agregó una solución de bromo (6,64 g, 41,6 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó por 30 min. Se agregó agua a la mezcla, y se alcalinizó utilizando solución fría de KOH (1 N). Se obtuvo el sólido blanco, 4-bromo-3-metil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina, y usó en el paso siguiente sin ningún tipo de purificación adicional.

Paso 2: Preparación de 4-(4-fluorofenil)-3-metil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina

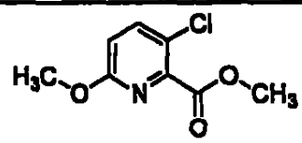


Se disolvieron 4-bromo-3-metil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (2 g, 7.52 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (2,10 g, 11,3 mmol), y Pd(PPh3)4 (434

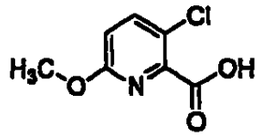
mg, 0,38 mmol) en DMF (20 ml), y se agregó Na2CO3 (solución acuosa saturada, 18 ml). La mezcla se desgasificó por 10 min y se calentó a 110°C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó, y el sólido se filtró. El solvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía flash de silica gel usando entre 10 y 40% de acetato de etilo en hexano para dar 1,2 g (90% puro, 51%) del compuesto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 7,25-7,34 (m, 6H), 7,08 (t, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Intermediario J

Preparación de 3-cloro-6-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

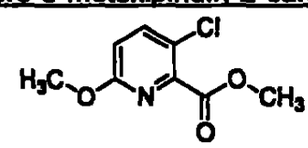


Paso 1: Preparación de ácido 3-cloro-6-metoxipiridin-2-carboxílico



A una solución de ácido 3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (7,10 mmol 1,36 g) en dioxano (15 ml) se agregó metóxido de sodio (21,31 mmol 1,15 g) en metanol gota a gota. La mezcla se agitó a 85°C por 14 h, se enfrió a ta, y se diluyó con acetato de etilo y HCl acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y sal y se secó (MgSO4). La remoción del solvente produjo ácido 3-cloro-6-metoxipiridin-2-carboxílico el cual se usó en el paso siguiente sin ningún tipo de purificación

Paso 2: Preparación de 3-cloro-6-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo



Se agregó cloruro de tionilo (5 ml) al ácido 3-cloro-6-metoxipiridin-2-carboxílico (7,10 mmol, 1,30 g) bajo argón a ta, y la mezcla se calentó a reflujo por 2 h. Luego se enfrió a ta, el exceso de cloruro de tionilo se removió a presión reducida para producir un aceite amarillo. Se agregó entonces metanol anhidro

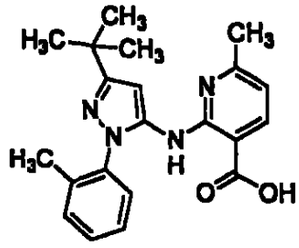
192
191

lentamente con agitación a 0°C, y la solución reactiva se calentó a ta y se agitó por 4 h. El exceso de metanol se eliminó y el residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO3 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó para obtener el producto como un sólido blanco que fue utilizado sin ningún tipo de purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1

Preparación de ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico



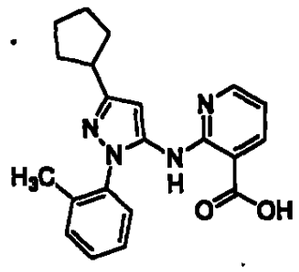
Una mezcla de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (122 mg, 0,71 mmol), carbonato de potasio (108 mg, 0,78 mmol), 3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (Intermediario F, 163 mg, 0,71 mmol), y acetato de cobre (II) (2,6 mg, 0,014 mmol) en DMF (2 ml) se calentó (150°C) en un tubo sellado por 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró sobre un lecho de silica gel usando como eluyente acetato de etilo, se concentró a sequedad, y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua. Esto produjo 182,2 mg (70%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, 1 H), 7,14-7,51 (m, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 365,3 (MH^+); HPLC TR (min) 3,23.

193
192

Usando las condiciones descriptas para el ejemplo 1, y por sustitución apropiada de los materiales de partida, se prepararon en forma similar los Ejemplos 11-75 y 147-150 y se describen en la tabla 1 más abajo.

Ejemplo 2

Preparación del ácido 2-{[3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico

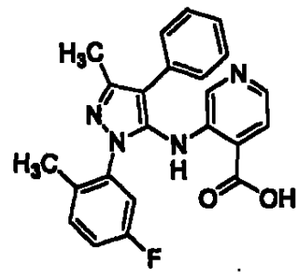


Una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (113 mg, 0,72 mmol), carbonato de potasio (199 mg, 1,44 mmol), 3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (174 mg, 0,72 mmol) (Intermediario E), y acetato de cobre (II) (6,5 mg, 0,04 mmol) en DMF (3 ml) se calentó (150°C) en un tubo sellado por 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró sobre un tapón de sílica gel usando acetato de etilo como eluyente, se concentró a sequedad, y sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 59,7 mg (23%) del producto deseado.

1H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,69 (s, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,32-7,41 (m, 2 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 3,11-3,22 (m, 1 H), 2,19-2,21 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,65-1,89 (m, 6 H); ES-MS *m/z* 363,2 (MH+), HPLC TR (min) 3,57.

Ejemplo 3

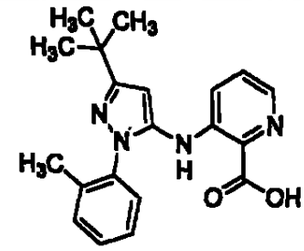
Preparación del ácido 3-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-4-fenil-1*H*-pirazol-5-il]amino}isonicotínico



Una mezcla de ácido 3-iodoisonicotínico (180 mg, 0.72 mmol), carbonato de potasio (199 mg, 1.44 mmol), 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-4-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (202 mg, 0.72 mmol, sintetizado de la misma manera que el intermediario F, usando 2-fenilacetoacetonitrilo comercial como fuente de nitrilos) y acetato de cobre (II) (6,5 mg, 0,04 mmol) en DMF (1 ml) se calentó (150°C) en un tubo sellado por 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró sobre un lecho de silica gel usando acetato de etilo como eluyente, se concentró a sequedad, y se sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 29,1 mg (10%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, CN CD_3) δ 9,39 (br s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,86-7,90 (m, 2 H), 7,05-7,45 (m, 8 H), 2,38 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 403,1 (MH^+), HPLC TA (min) 2,40.

Ejemplo 4

Preparación del ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il] amino}piridin-2-carboxílico

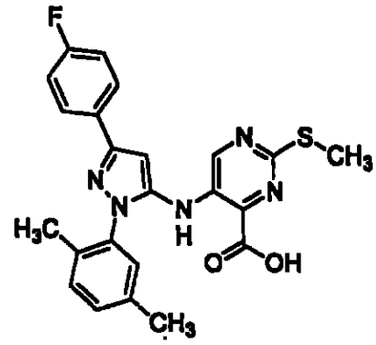


Una mezcla de ácido 3-bromopiridin-2-carboxílico (71 mg, 0,35 mmol), carbonato de potasio (53 mg, 0,39 mmol), 3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (80 mg, 0,35 mmol) (Intermediario F), y acetato de cobre (II) (1,3 mg, 0,007 mmol) en DMF (1 ml) se calentó (150°C) en un tubo sellado por 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró sobre un lecho de silica gel usando acetato de etilo como

eluyente, se concentró a sequedad, y se sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 30% a 90% acetonitrilo en agua para obtener 2,8 mg (2,3%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (dd, 2 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,32-7,45 (m, 4 H), 6,45 (s, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 351,0 (MH^+), HPLC TA (min) 2,46.

Ejemplo 5

Preparación del ácido 5-[[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il] amino}-2-(tiometil)pirimidin-4-carboxílico

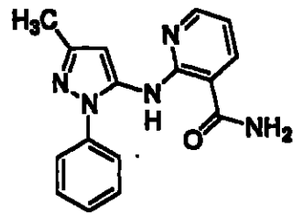


Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(tiometil)-pirimidin-4-carboxílico (89 mg, 0,44 mmol), carbonato de potasio (66 mg, 0,48 mmol), 1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina (123 mg, 0,44 mmol), sintetizada en una manera similar al Intermediario G, y acetato de cobre (II) (1,6 mg, 0,009 mmol) en DMF (1 ml) se calentó (150°C) en un tubo sellado por 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró sobre un tapón de silica gel usando acetato de etilo como eluyente, se concentró a sequedad, y se sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 24,2 mg (12,3%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl_2CD_2) δ 8,95 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 7,85 (dd, 2 H), 7,10-7,28 (m, 5 H), 7,62 (s, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 406.3 (MH^+-CO_2), HPLC TA (min) 4,07.

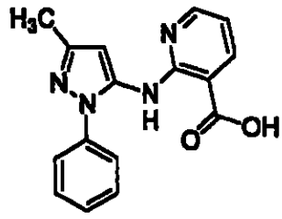
Ejemplo 6

Preparación de 2-[(3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)amino]nicotinamida

196
195

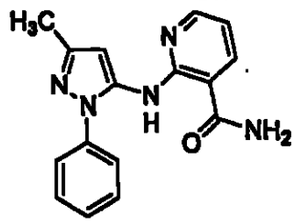


Paso 1: Preparación del ácido 2-[(3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)amino]nicotínico



A una solución de 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (600 mg, 3,46 mmol) y ácido 2-cloronicotínico (546 mg, 3,46 mmol) en DMF (6 ml), se agregó carbonato de potasio(543 mg, 3,93 mmol) y acetato de cobre (II) (18 mg). La mezcla se agitó a 150°C por 18 h, y entonces se enfrió a temperatura ta, y se diluyó con acetato de etilo (2X) y agua. La solución se ajustó a pH 2-3 usando solución acuosa de ClH 1 N. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml), y luego el combinado de extractos orgánicos fue lavado con salmuera, secado (MgSO4), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (20-90% de acetonitrilo en agua) para obtener el producto (126 mg, 18%) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 2,19 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 12,32 (s, 1H); ES-MS *m/z* 295.1 (MH+); HPLC TR (min) 2,17.

Paso 2: Preparación de 2-[(3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)amino]nicotinamida



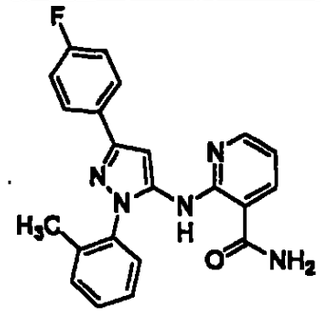
A una solución de ácido 2-[(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]nicotínico (40 mg, 0,14 mmol), EDCI (52 mg, 0,27 mmol), HOAT (37 mg, 0,27 mmol), y

1905
196

trietilamina (0,06 ml, 0,41mmol) en diclorometano (4 ml) se agregó amoniaco (7 N) en metanol (0.2 ml). La mezcla de reacción se agitó por 16 h a ta. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y seguidamente se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una placa preparativas de silica gel (1000 micrones) con AcOEt/hexano (2:1, v/v) para obtener el producto como un sólido blanco (22 mg, 55%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,2 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 11,56 (s, 1H); ES-MS *m/z* 294.1 (MH+); HPLC TA (min) 2,02.

Ejemplo 7

Preparación de 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotinamida



Una mezcla de 2-cloronicotinamida (59 mg, 0,37 mmol), carbonato de potasio (57 mg, 0,41 mmol), 3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (100 mg, 0,37 mmol) (Intermediario G), y acetato de cobre (II) (1,4 mg, 0,007 mmol) en DMF (1 ml) se calentó en tubo sellado (150°C) por 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró por lecho de silica gel usando como eluyente acetato de etilo, se concentró a sequedad y se sometió a purificación con HPLC usando gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 20 mg (14%) del producto deseado.

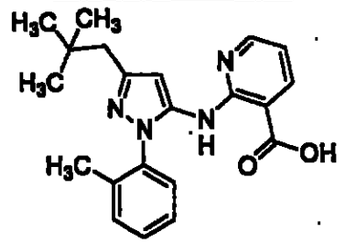
1H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,88 (s, 1 H), 8.48 (dd, 1 H), 7.89 (dd, 2 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.35-7.50 (m, 4 H), 7.28 (s, 1 H), 7.12 (t, 2 H), 6,82 (dd, 1 H), 5,85 (br, s, 2 H), 2,16 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 388,2 (MH^+), HPLC TR (min) 3,61.

~~198~~
197

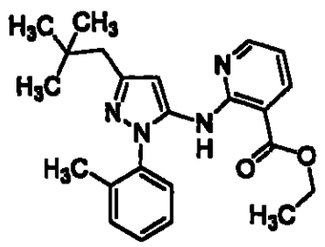
Usando las condiciones descriptas para el Ejemplo 7 anterior, y sustituyendo los materiales de partida por los adecuados, se prepararon los Ejemplos 76-94 en forma similar y se describen en la Tabla 1 más abajo.

Ejemplo 8

Preparación del ácido 2-{[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il] amino}nicotínico



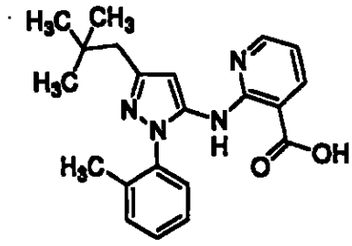
Paso 1: Preparación de 2-{[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotinato de etilo



A un tubo seco de 15 ml se agregó 3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amina (200 mg, 0,82 mmol) (Intermediario D), 2-cloronicotinato de etilo (185 mg, 0.82 mmol), Pd2(dba)3 (37,6 mg, 0,041 mmol), BINAP (51,2 mg, 0,082 mmol), y Cs2CO3 (535,6 mg, 1,64 mmol). El contenido se desgasificó a continuación por adición de tolueno (2 ml), y la mezcla luego se calentó a 110°C por 20 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de sílica gel usando como eluyente acetato de etilo, se concentró por secado y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 45% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 275 mg (85%) del producto deseado. 1H RMN (300 MHz, CD2Cl2) δ 10,04 (s, 1 H), 8,44 (dd, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 7,34-7,48 (m, 4

H), 6,82 (dd, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,19 (q, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,28 (t, 3 H), 1,02 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 393,3 (MH+); HPLC TA (min) 4,33.

Paso 2: Preparación del ácido 2-{[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico

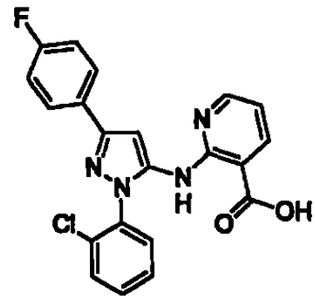


A una solución de 2-{[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amina}nicotinato de etilo (266 mg, 0,68 mmol) (paso 1) en una mezcla de etanol (1 ml) y THF (1 ml) se agregó hidróxido de litio monohidratado (284 mg, 6,8 mmol) en agua (2 ml), y la mezcla se calentó a 40°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, el pH de la solución se ajustó a 5 por agregado de solución de ácido clorhídrico 0,5 N, y se concentró por secado. El producto bruto se redisolvió en metanol y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 240 mg (97%) del producto deseado. 1H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,39 (s, 1 H), 8,43 (dd, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 7,25-7,42 (m, 4 H), 6,81-6,86 (m, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,00 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 365,3 (MH+); HPLC TR (min) 3,67.

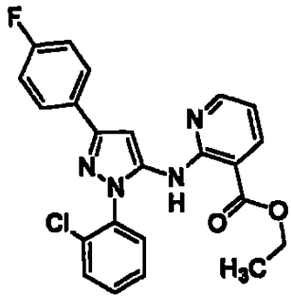
Usando las condiciones descriptas en el Ejemplo 8 anterior, y por sustitución de los materiales de partida apropiados, los Ejemplos 85-116 y 129-146 se prepararon en forma similar y se describen en la Tabla 1 de más abajo. Usando tanto $Pd_2(dba)_3$ como $Pd(OAc)_2$ en el Paso 1 para el Ejemplo 116 se obtienen rendimientos similares.

Ejemplo 9

Preparación de ácido 2-{[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il] amino}nicotínico

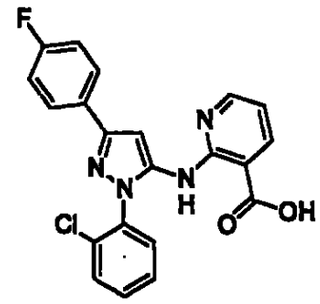


Paso 1: Preparación de 2-{[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amina}-nicotinato de etilo



A un tubo seco de 15 ml se agregó 1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina (300 mg, 1,04 mmol), sintetizada en las mismas condiciones que el Intermediario G, 2-cloronicotinato de etilo (194 mg, 1,04 mmol), (dba)3 Pd2 (48 mg, 0,05 mmol), BINAP (65 mg, 0,10 mmol), y Cs2CO3 (679 mg, 2,09 mmol). El contenido se desgasificó a continuación por agregado de tolueno (4 ml) y la mezcla se calentó a 110°C por 20 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró por lecho de silica gel usando acetato de etilo como eluyente, se concentró por secado y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 45% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 410 mg (90%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,17 (s, 1 H), 8,46 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 7,89 (dd, 2 H), 7,48-7,64 (m, 4 H), 7,23 (s, 1 H), 7,12 (t, 2 H), 7,84 (dd, 1 H), 4,24 (q, 2 H), 1,32 (t, 3 H); ES-MS *m/z* 437,2 (MH+); HPLC TA (min) 4,38.

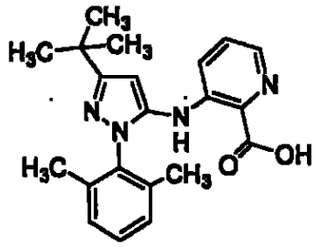
Paso 2: Preparación del ácido 2-{[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico



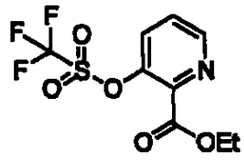
A una solución de 2-{[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-nicotinato de etilo (410 mg, 0,94 mmol) en una mezcla de metanol (4 ml) y THF (4 ml) se agregó hidróxido de litio monohidratado (115 mg, 2,74 mmol) en agua (8 ml), y la mezcla se calentó a 40°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y el pH de la solución se ajustó a 5 por agregado de solución de ClH 0,5 N (la mezcla se tornó turbia). El sólido se filtró y lavó con agua. El sólido se secó al vacío a 60°C para dar 380 mg del producto deseado (99%). ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,18 (s, 1 H), 8,45 (dd, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 7,87 (dd, 2 H), 7,47-7,62 (m, 4 H), 7,23 (s, 1 H), 7,12 (t, 2 H), 6,85 (dd, 1 H); ES-MS *m/z* 351,2 (MH+); HPLC TA (min) 2,58.

Ejemplo 10

Preparación del ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino} piridin-2-carboxílico



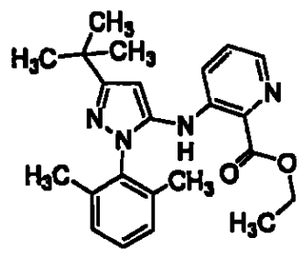
Paso 1: Preparación de 3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}piridin-2-carboxilato de etilo



202
201

Al ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico (25 g, 179,5 mmol) en un recipiente seco de 1 l se agregaron 400 ml de etanol y 100 ml de tolueno seguido del agregado de 10 ml de ácido sulfúrico. La mezcla se calentó a reflujo (95°C) por 3 días. Luego se enfrió a ta, la mezcla se concentró a 1/4 de su volumen, y se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con 200 ml de acetato de etilo, y el combinado de las fases orgánicas se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (3 x 200 ml), salmuera y se secó con Na_2SO_4. El sólido se filtró y el solvente se concentró a presión reducida para dar 21,9 g de 3-hidroxipiridin-2-carboxilato de etilo (73%), el cual se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación. Este éster (21,9 g, 131 mmol) se disolvió en piridina y se enfrió a –40°C, seguido del agregado de anhídrido trifluorometansulfónico (48 g, 170 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a 0°C por 30 min, y luego se calentó a ta por otros 30 min. Se agregó agua (100 ml) para facilitar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la combinación de las capas orgánicas se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), agua (200 ml), salmuera (200 ml), y se secó con sulfato de sodio. El sólido se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida para dar 39 g (99%) del producto deseado, el cual se usó en el paso siguiente sin ningún tipo de purificación. ^1H RMN (300 MHz, Cl_2CD_2) δ 8,73 (dd, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 4,46 (q, 2 H), 1,42 (t, 3 H).

Paso 2: Preparación de 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-piridin-2-carboxilato de etilo

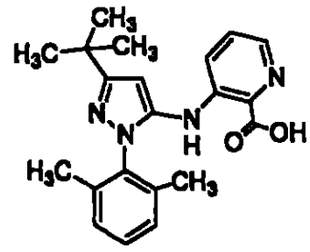


203
202

A un recipiente seco de 100 ml se agregó 3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (1,68 g, 6,9 mmol), sintetizado de la misma manera que el Intermediario F usando el Intermediario A, 3-[[(trifluorometil)sulfonil]oxi}piridin-2-carboxilato de etilo (1,88 g, 6,28 mmol) (del paso 1), Pd2(dba)3 (0,28 g, 0,31 mmol), BINAP (0,39 g, 0,63 mmol), y Cs2CO3 (4,1 g, 12,5 mmol). El contenido se desgasificó por agregado de tolueno (10 ml) y la mezcla se calentó a 110°C por 4 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite® con acetato de etilo como eluyente, se concentró por secado y se purificó por cromatografía de sílica gel con acetato de etilo del 10 al 30% en hexano para obtener 1,4 g (57%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 9,29 (s, 1 H), 8,19 (dd, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,41 (dd,1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 4,28 (q, 2 H), 2,01 (s, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 1,32 (t, 3 H); ES-MS *m/z* 393,2 (MH+); HPLC TR (min) 3,57.

Similares rendimientos para este paso se obtiene cuando se sustituye $Pd_2(dba)_3$ por $Pd(OAc)_2$.

<u>Paso 3: Preparación del ácido 3-[[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico</u>

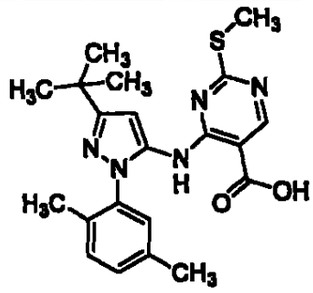


A una solución de 3-[[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxilato de etilo (2,10 g, 5,35 mmol) en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml) se agregó hidróxido de litio monohidratado (1,12 mg, 26,8 mmol) en agua (10 ml), y la mezcla se calentó a 40°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, el pH de la solución fue ajustado a 5 por agregado de ácido clorhídrico 0,5 N, y la mezcla se concentró por secado. La mezcla bruta se

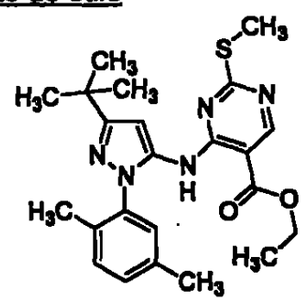
disolvió en metanol y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 1,65 g (85%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,22 (br, s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 2,02 (s, 6 H), 1,37 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 321,3 (MH+); HPLC TA (min.) 2,56.

Ejemplo 11

Preparación del ácido 4-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il] amino}-2-(tiometil)pirimidin-5-carboxílico



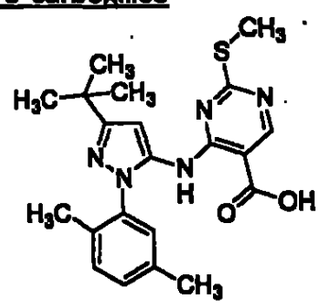
Paso 1: Preparación de 4-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-2-(tiometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



A un tubo seco de 15 ml se agregó 3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina (106 mg, 0,44 mmol), sintetizada en la misma forma que el intermediario F, etil 4-cloro-2-(tiometil)pirimidin-5-carboxilato (101 mg, 0,44 mmol), Pd2(dba)3 (20 mg, 0,022 mmol), BINAP (27 mg, 0,044 mmol), y Cs2CO3 (199 mg, 0,61 mmol). El contenido se desgasificó seguido del agregado de tolueno (2 ml), y la mezcla se calentó a 110°C por 20 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de filtro de silica gel usando acetato de etilo como eluyente, se concentró a sequedad y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 45% a

90% de acetonitrilo en agua para obtener 81 mg (42%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,23 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,24 (dd, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,20 (q, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H), 1,28 (t, 3 H);. ES-MS *m/z* 440,2 (MH+); HPLC TA (min) 4,66.

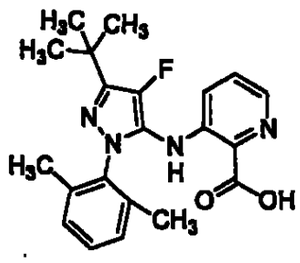
Paso 2: Preparación de ácido 4-[[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico



A una solución de carboxilato de etil 4-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-5 (71 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de etanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó hidróxido de litio monohidratado (68 mg, 1,6 mmol) en agua (1 ml), y la mezcla se calentó a 40°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, el pH de la solución se ajustó a 5 por adición de ácido clorhídrico 0,5 N, y la mezcla se concentró a sequedad. La mezcla bruta se disolvió en metanol y se sometió a purificación por HPLC usando un gradiente de elución de 30% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 66 mg (99%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,50 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,17 (dd, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 412,2 (MH+); HPLC TR (min) 3,94.

Ejemplo 12

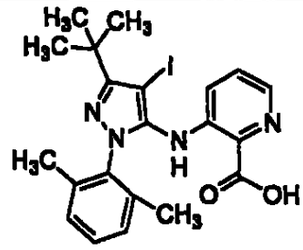
Preparación del ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico



A una solución de ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico (Ejemplo 10, 50 mg, 0,14 mmol) en CH3CN (1 ml) se agregó [(1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano-bis-(tetrafluoroborato)] (SELECTFLUOR™) (48 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 10% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 22 mg (42%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD2Cl2) δ 9,18 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 2,12 (s, 6 H), 1,40 (s, 9 H). ES-MS *m/z* 383,1 (MH+); HPLC TA (min) 3,21.

Ejemplo 13

Preparación del ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-4-iodo-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico

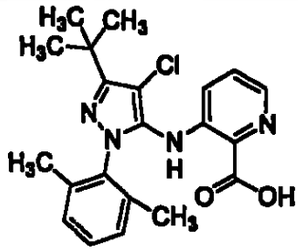


A una solución de ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico (Ejemplo 10, 50 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de ácido acético/diclorometano (1 ml de cada uno) se agregó *N*-iodosuccinimida (31 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a ta por 12 h, y se agregó agua (10 ml). La mezcla de reacción se alcalinizó a pH 9 usando KHO (1,0 M en solución enfriada en hielo). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución saturada de sulfito de sodio, salmuera y se

concentró a sequedad. La mezcla de reacción se sometió a purificación por HPLC para obtener el producto deseado (51 mg, 75%). ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 9,70 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,10 (m, 2 H), 2,12 (s, 6 H), 1,50 (s, 9 H). ES-MS *m/z* 490,9 (MH+); HPLC TA (min) 3,40.

Ejemplo 14

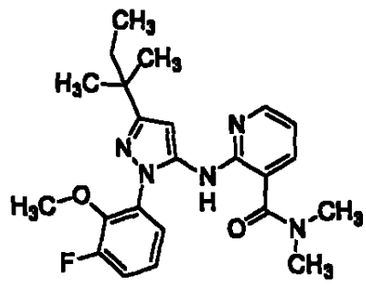
Preparación del ácido 3-{[3-*ter*-butil-4-cloro-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico



A una solución de ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico (Ejemplo 10, 50 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de ácido acético/diclorometano (1 ml de cada uno) se agregó *N*-clorosuccinimida (18 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a ta por 12 h, se agregó agua (10 ml). La mezcla de reacción se alcalinizó a pH 9 usando KOH (1,0 M en solución enfriada en hielo). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml), y la fase orgánica se lavó secuencialmente con sulfito de sodio, salmuera, y se concentró a sequedad. El material bruto se sometió a purificación por HPLC para dar el producto deseado (42 mg, 76%). ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 10,45 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 2,02 (s, 6 H), 1,43 (s, 9 H). ES-MS *m/z* 399.0 (MH+); HPLC TA (min) 3,33.

Ejemplo 15

Preparación de 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-*N*,*N*-dimetilnicotinamida

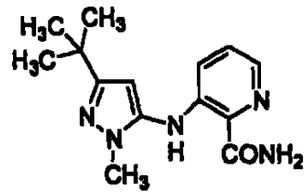


A una solución de ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico, (Ejemplo 140, sintetizado en manera similar al ejemplo 8 (8, 50 mg, 0,13 mmol) en CH3CN (1 ml) se agregó una gota de dimetilformamida seguida de cloruro de oxalilo (9 µl, 0,13 mmol). La mezcla se agitó ta por 1 h, seguida del agregado de metilamina (16 µl de una solución al 40% en agua, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta por 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml), se filtró por un tubo de extracción en fase sólida de octilo y se sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 10% a 90% de acetonitrilo en agua para obtener 33 mg (70%) del producto deseado. ^{1}H RMN (300 MHz, Cl2CD2) δ 8,30 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,15-7,30 (m, 3 H), 6,80 (t, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,95 (br s, 6 H), 1,70 (q, 2 H), 1,32 (s, 6 H), 0,85 (t, 3 H). ES-MS *m/z* 426,2 (MH+); HPLC TR (min) 3,57.

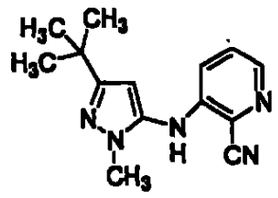
Usando las condiciones descriptas para el Ejemplo 15 anterior, y sustituyendo apropiadamente los materiales de partida, se prepararon en forma similar los Ejemplos 151-156 y se describen en la Tabla 1 de más abajo.

Ejemplo 16

Preparación de 3-[(3-*ter*-butil-1-metil -1*H*-pirazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida

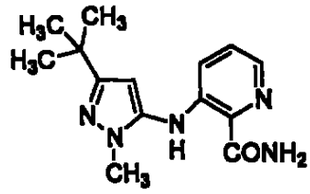


Paso 1: Preparación de 3-[(3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]piridin-2-carbonitrilo



Una mezcla de 3-bromopiridin-2-carbonitrilo (150 mg, 0.98 mmol), 3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (179 mg, 0,98 mmol), carbonato de cesio (638 mg, 1,96 mmol), BINAP (98 mg, 0,16 mmol) y Pd2(dba)3 (90 mg, 0,10 mmol) se realizó en tolueno anhidro (2 ml) y se calentó a 80°C por 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de silica gel usando EtOAc/Hex (1:9 a 1:4, v/v) como eluyente. El producto así obtenido fue un aceite amarillo (145 mg, 58%). ES-MS *m/z* 256,1 (MH+); HPLC TR (min) 2,37.

Paso 2: Preparación de 3-[(3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida



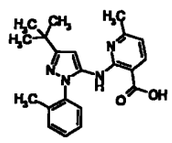
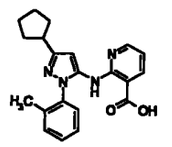
A una solución de 3-[(3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]piridin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,39 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó una solución acuosa de KOH (3 M, 1 ml), y la mezcla se agitó a 40°C por 48 h. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y la capa acuosa se acidificó a pH 1 a 2 con solución acuosa de ClH 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Luego de la remoción del solvente a presión reducida, el residuo bruto se sometió a purificación por HPLC con un gradiente de elución de 20% a 90% de acetonitrilo en agua para dar el producto como un aceite (6,2 mg, 6%). ^{1}H RMN (400 MHz,

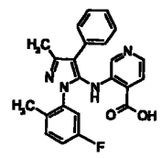
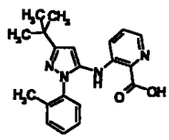
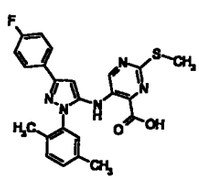
CD3OD) δ 1,35 (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 1H). ES-MS *m/z* 274,1 (MH+), HPLC TR (min) 1,47.

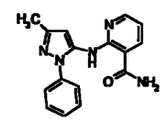
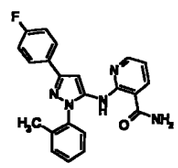
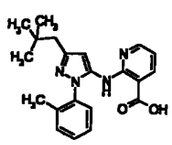
Usando los métodos descriptos más abajo para los Ejemplos de preparación 1-16, y los intermediarios apropiados como materiales de partida, se prepararon de manera similar compuestos adicionales de la invención. Estos se enumeran en la Tabla 1 de más abajo.

210

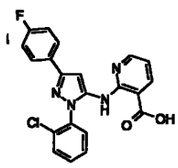
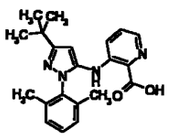
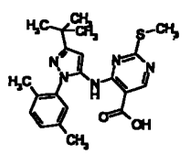
TABLA 1

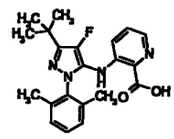
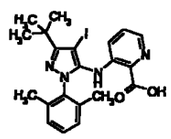
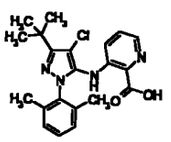
Ejemplo No	Estructura	nombre IUPAC	LC-MS TR [min]	$[M+H]^+$
1		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,23	365 3
2		Ácido 2-{[3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3 57	363,2

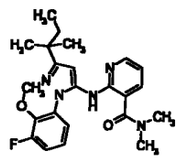
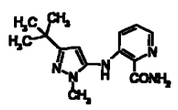
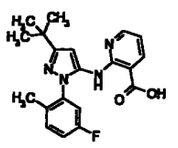
3		Ácido 3-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}isonicotínico	2 40	403,1
4		Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	2 46	351
5		Ácido 5-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico	4 07	450 1, $[M+H]^+$ $(-CO_2)$ = 406 3

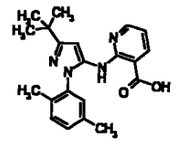
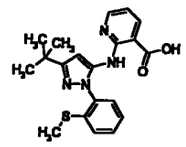
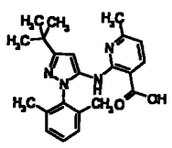
6		Ácido 2-[(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]nicotinamida	2,02	294,1
7		2-[[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotinamida	3,61	388,2
8		Ácido 2-[[3-(2 2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-amino]nicotínico	3,87	365,3

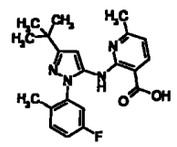
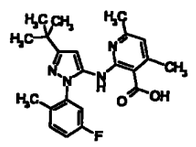
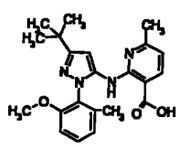
213

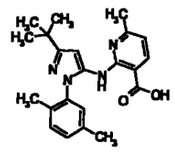
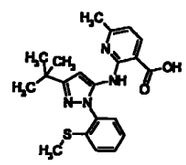
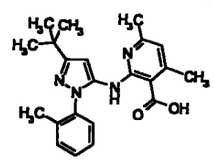
9		Ácido 2-[[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotínico	3,77	409 1
10		Ácido 3-[[3-ter-butil-1-(2 6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	2,58	365
11		Ácido 4-[[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metilto)pirimidin-5-carboxílico	3,94	412,2

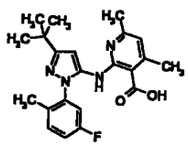
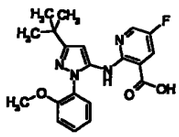
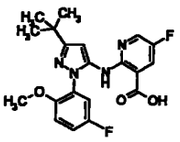
12		Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-4-fluoro-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	3 21	383 1
13		Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-4-iodo-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	3,4	490,9
14		Ácido 3-{[3-ter-butil-4-cloro-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	3,33	399

15		2-[[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-N,N-dimetilnicotinamida,	3,57	426,2
16		3-[(3-ter-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida,	1,47	274,1
17		Ácido 2-[[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotínico	3,36	369,2

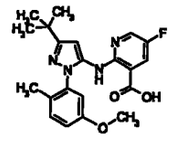
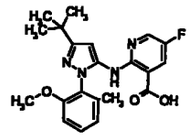
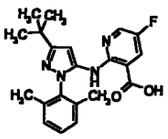
18		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2 5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3 30	365 2
19		Ácido 2-({3-ter-butil-1-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il}amino)nicotínico	3,08	383,2
20		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,78	379,2

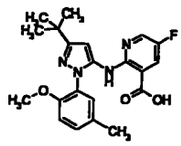
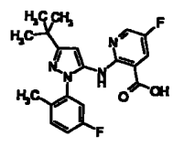
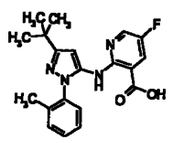
21		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 58	383 2
22		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,78	385,2
23		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,57	395,2

24		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 50	379,2
25		Ácido 2-({3-ter-butil-1-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il}amino)-6-metilnicotínico	3,35	397,2
26		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-4,6-dimetilnicotínico	3,30	379,2

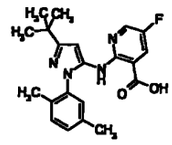
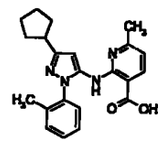
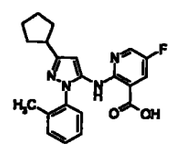
27		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-4 6-dimetilnicotínico	3,92	397 2
28		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,57	385,2
29		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,77	403,2

220

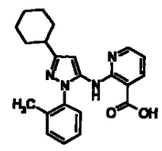
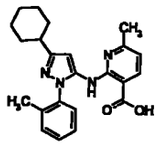
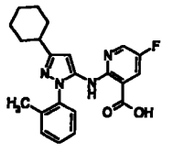
30		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,76	399,2
31		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	2,38	399,2
32		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,36	383 2

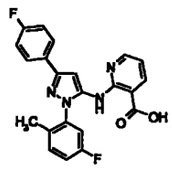
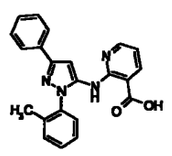
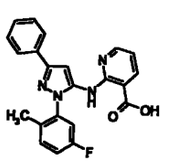
33		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3 70	399,2
34		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,89	387,2
35		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,69	369,2

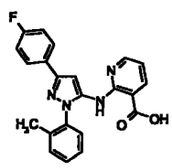
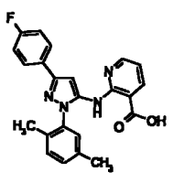
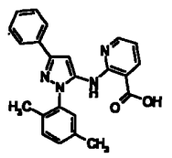
222

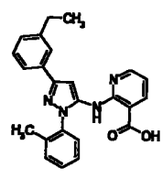
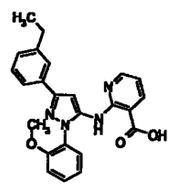
36		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,82	383 3
37		Ácido 2-{[3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,76	377,2
38		Ácido 2-{[3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,74	381,2

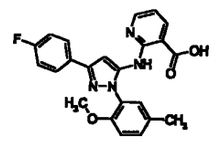
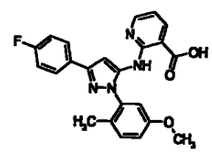
222

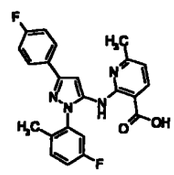
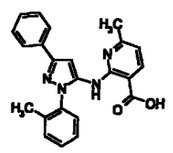
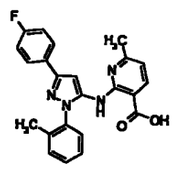
39		Ácido 2-{[3-ciclohexil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,75	377 3
40		Ácido 2-{[3-ciclohexil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,93	391,3
41		Ácido 2-{[3-ciclohexil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	3,94	395,2

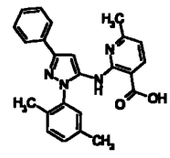
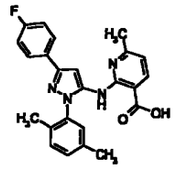
42		Ácido 2-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3 58	407,1
43		Ácido 2-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,39	371,2
44		Ácido 2-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,49	389,2

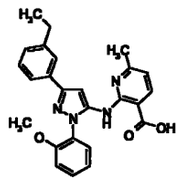
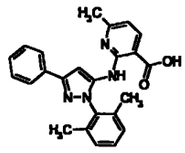
45		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3 47	389,2
46		Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,63	403,1
47		Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,54	385,2

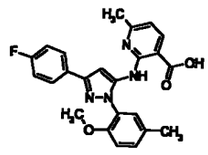
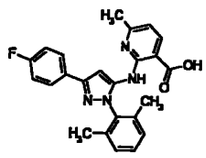
48		Ácido 2-[[3-(3-etilfenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotínico	3,59	399,2
49		Ácido 2-[[3-(3-etilfenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotínico	3,40	415,2

50		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,03	419,1
51		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,33	419,2

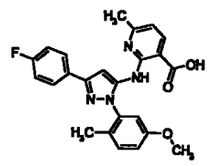
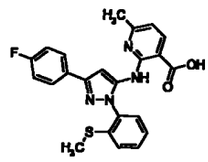
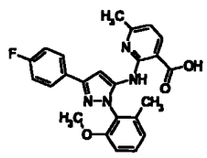
52		Ácido 2-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 61	421 1
53		Ácido 6-metil-2-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,45	385,1
54		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,53	403,2

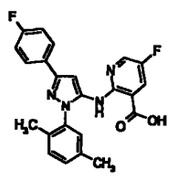
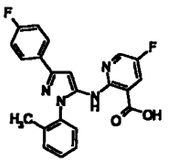
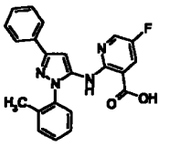
55		Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,60	399,3
56		Ácido 2-{[1-(2 5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,81	417,1

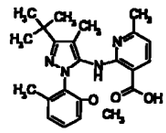
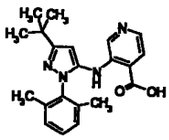
57		Ácido 2-{[3-(3-etilfenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,54	429,2
58		Ácido 2-{[1-(2,6-dimetilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,64	399,2

59		Ácido 2-[[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metilnicotínico	3,55	433,1
60		Ácido 2-[[1-(2 6-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metilnicotínico	3 62	417,1

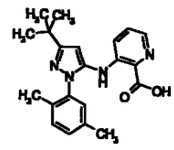
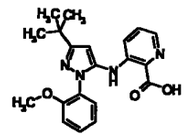
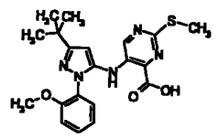
232

61		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 52	433,2
62		Ácido 2-({3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il}amino)-6-metilnicotínico	3,49	435,1
63		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,49	433,1

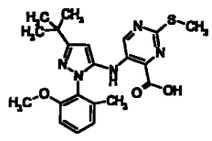
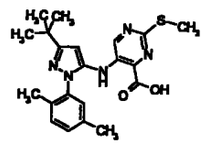
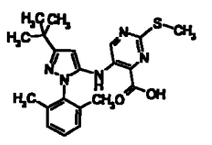
64		Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico	4,10	421 2
65		Ácido 5-fluoro-2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,96	407,2
66		Ácido 5-fluoro-2-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,88	389,2

67		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	2,79	409,2
68		Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}isonicotínico	2,43	365,2

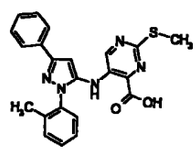
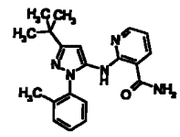
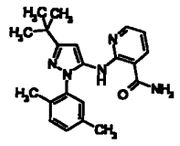
235

69		Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	3,04	321,3
70		Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}pindin-2-carboxílico	2,46	387
71		Ácido 5-{[3-ter-butil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico	3,42	413,9

236

72		Ácido 5-[[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico	2 56	384 2
73		Ácido 5-[[3-ter-butil-1-(2 5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico	3,99	412
74		Ácido 5-[[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico	3 55	411,9

237

75		Ácido 5-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metilbo)pirimidin-4-carboxílico	3,84	418
76		2-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	2 81	350 2
77		2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	3,36	384,2

238

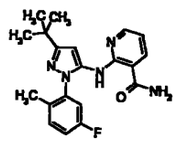
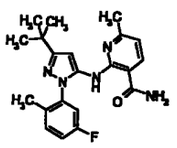
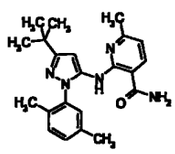
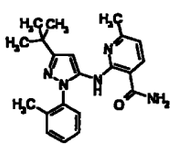
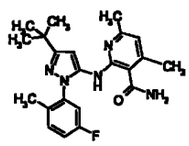
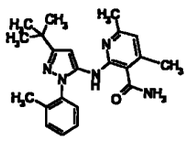
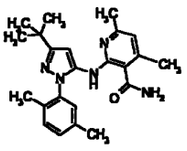
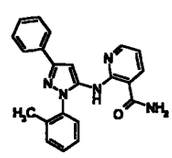
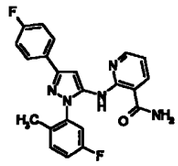
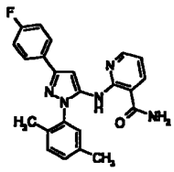
78		2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	3 48	368 2
79		2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinamida	3,64	382,2

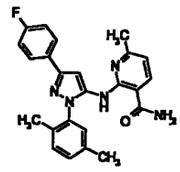
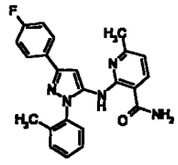
TABLA 1 (Cont.)

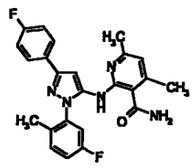
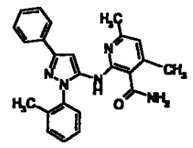
Ejemplo No	Estructura	nombre IUPAC	LC-MS TR [min]	$[M+H]^+$
80		2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinamida	3,50	378,2
81		2-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinamida	3,39	364,2

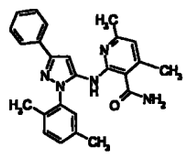
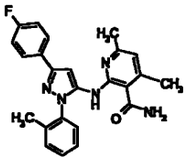
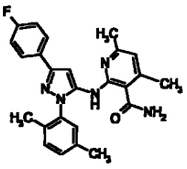
240

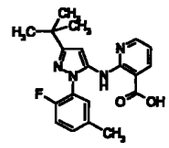
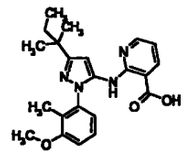
82			2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-4 6-dimetilnicotinamida	3,38	396,2
83			2-{[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-4,6-dimetilnicotinamida	3,17	378,2
84			2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-4 6-dimetilnicotinamida	3 31	392 2

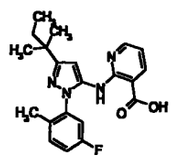
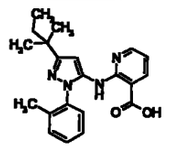
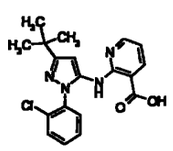
85		2-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	3,52	370 2
86		2-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	3,73	406 2
87		2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	3,77	402,2

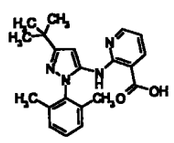
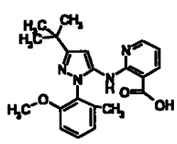
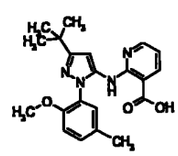
88			2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinamida	3,92	416,2
89			2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinamida	3,77	402,2

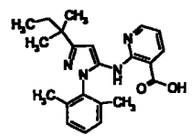
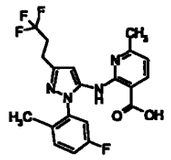
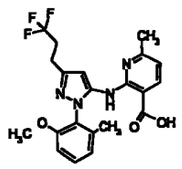
90			2-[[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-4 6-dimetilnicotinamida	3,22	434,2
91			4,6-dimetil-2-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida	2,96	398 2

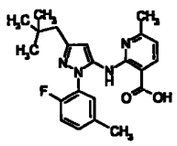
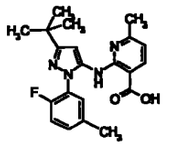
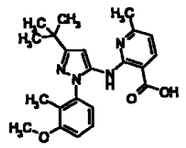
92		2-[[1-(2,5-dimetilfenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino]-4,6-dimetilnicotinamida	3,13	412,2
93		2-[[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-4,6-dimetilnicotinamida	3,14	416,1
94		2-[[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-4,6-dimetilnicotinamida	3,71	430,2

95			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,08	369,2
96			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,75	395,3

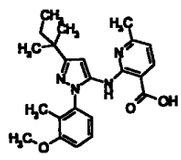
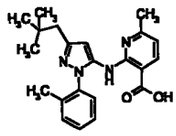
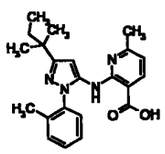
97		Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,87	383,2
98		Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3 70	365,2
99		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3 58	371,2

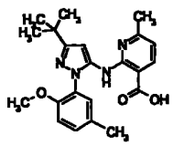
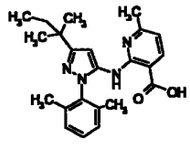
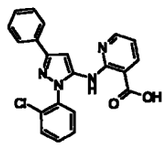
100			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,64	365 2
101			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,39	381,3
102			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,49	381,2

103			Ácido 2-{[1-(2,6-dimetilfenil)-3-(1,1-dimetilpropil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,42	379,2
104			Ácido 2-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 34	423 2
105			Ácido 2-{[1-(2-metoxi-6-metilfenil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,17	435,1

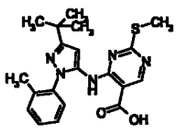
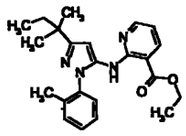
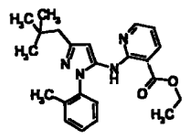
106			Ácido 2-[[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino)-6-metilnicotínico	3 32	397,1
107			Ácido 2-[[3-ter-butil-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,36	383,1
108			Ácido 2-[[3-ter-butil-1-(3-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino)-6-metilnicotínico	3,78	395,2

250

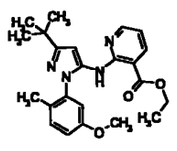
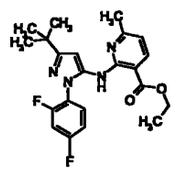
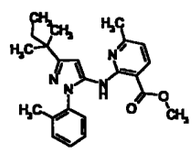
109			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,92	409,3
110			Ácido 2-{[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,84	379,3
111			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,87	379,3

112			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 68	395 3
113			Ácido 2-{[1-(2,6-dimetilfenil)-3-(1 1-dimetilpropil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3 62	393,3
114			Ácido 2-{[1-(2-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,69	391,2

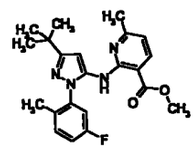
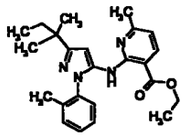
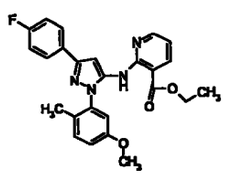
252

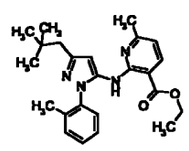
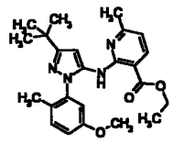
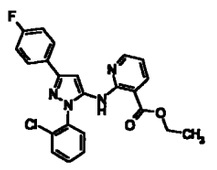
115			Ácido 4-[[3-ter-butil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico	3 77	398,1
116			2-[[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotinato de etilo	4,37	393 3
117			2-[[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotinato de etilo	4,33	393,3

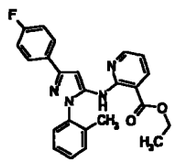
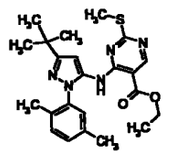
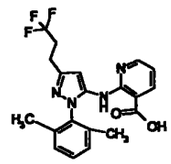
253

118			2-{[3-ter-butil-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinato de etilo	4,23	409 2
119			2-{[3-ter-butil-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinato de etilo	4,01	415,2
120			2-{[3-(1 1-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6nicotinato de metilo	4,37	393,3

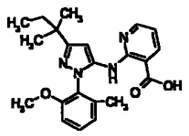
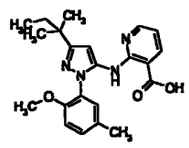
254

121			2-{[3-ter-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinato de metilo	4,39	397,2
122			2-{[3-(1 1-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotinato de etilo	4,55	407,3
123			2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinato de etilo	4,46	447,2

124			2-[[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metilnicotinato de etilo	4,50	407 3
125			2-[[3-ter-butil-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metilnicotinato de etilo	4 43	423,3
126			2-[[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotinato de etilo	4,38	437,2

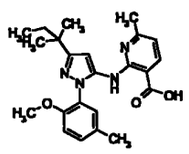
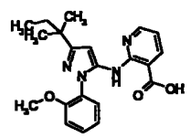
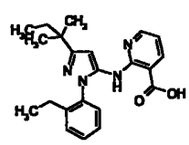
127		2-[[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinato de etilo	4 30	417 2
128		4-[[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo	4,68	440,2
129		Ácido 2-[[1-(2,6-dimetilfenil)-3-(3,3,3-trifluorpropil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,28	405,1

257

130			Ácido 2-[[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotínico	3,16	395,2
131			Ácido 2-[[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]nicotínico	3,23	395 2

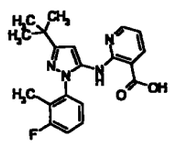
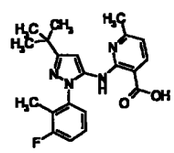
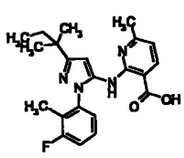
258

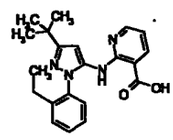
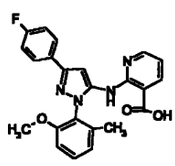
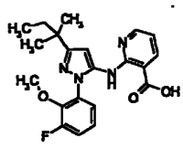
258

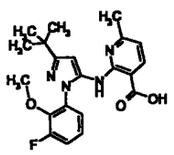
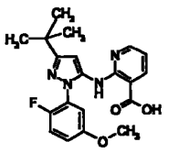
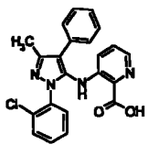
132			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,42	409 2
133			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,07	381,2
134			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-etilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,35	379,2

259

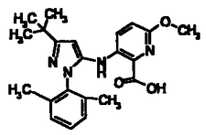
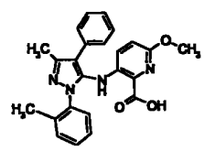
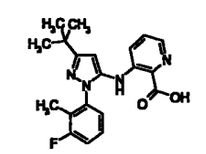
259

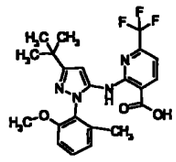
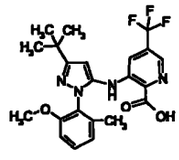
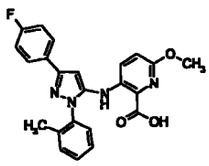
135			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,15	369 2
136			Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,42	383,1
137			Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico	3,37	397 1

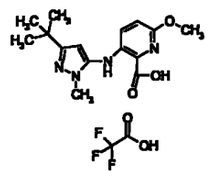
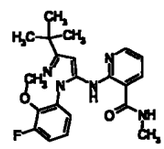
138		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(2-etilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,29	365,2
139		Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,44	419,2
140		Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,73	399,2

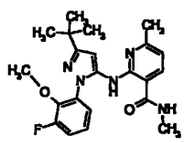
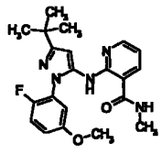
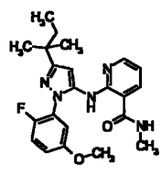
141		Ácido 2-{[3-ter-butil-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico ,	3 78	399 2
142		Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico	3,79	399,2
143		3-{[1-(2-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}pirdin-2-carboxílico	2,85	405

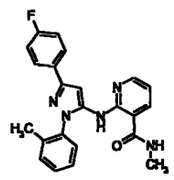
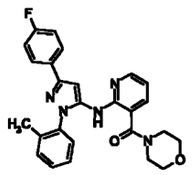
262

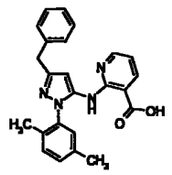
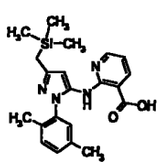
144			Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metoxipiridin-2-carboxílico	3,6	395
145			Ácido 6-metoxi-3-{[3-metil-1-(2-metilfenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	3,38	415
146			Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico	2 62	389

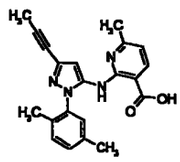
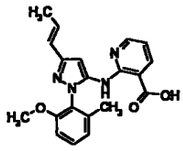
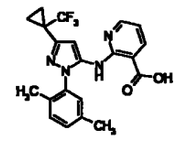
147		Ácido 2-[[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-(trifluorometil)-nicotínico	3 58	449 2
148		Ácido 3-[[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico	3 64	449
149		Ácido 3-[[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metoxipiridin-2-carboxílico ,	3,65	419

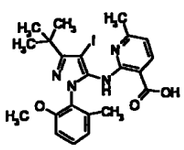
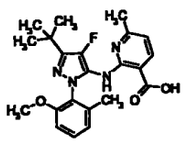
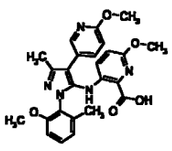
150			Ácido 3-[(3-ter-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-6-metoxipiridin-2-carboxílico trifluoroacetato	2,63	305
151			2-[[3-ter-butil-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-N-metilnicotinamida,	3,46	398,3

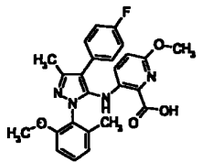
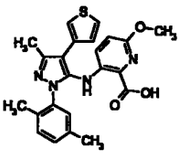
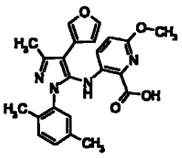
152			2-{[3-ter-butil-1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-N,6-dimetilnicotinamida,	3,64	412 3
153			2-{[3-ter-butil-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-N-metilnicotinamida;	3,51	398 3
154			2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-N-metilnicotinamida,	3,71	412,3

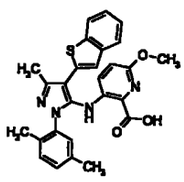
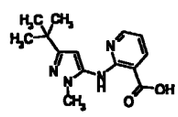
155			2-[[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-N-metilnicotinamida,	3,76	402 2
156			N-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(morfolina-4-il-carbonil)piridin-2-amina,	3,61	458,2

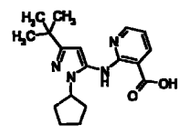
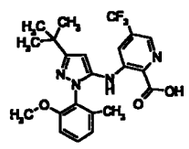
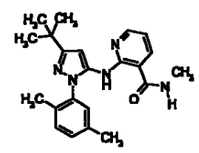
157			Ácido 2-{[3-bencil-1-(2 5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotínico		
158			Ácido 2-({1-(2,5-dimetilfenil)-3-[(trimetilsilil)metil]-1H-pirazol-5-il}amino)nicotínico		

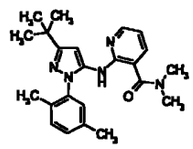
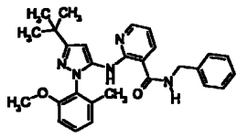
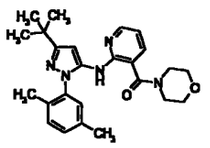
159			Ácido 2-{[1-(2 5-dimetilfenil)-3-prop-1-in-1-il-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico		
160			Ácido 2-({1-(2-metoxi-6-metilfenil)-3-[(1E)-prop-1-en-1-il]-1H-pirazol-5-il}amino)nicotínico		
161			Ácido 2-({1-(2 5-dimetilfenil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-il}amino)nicotínico		

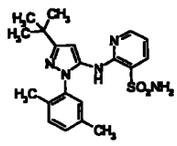
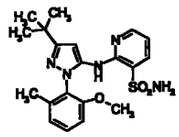
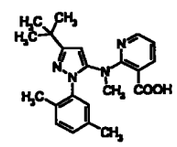
162			2-[[3-ter-butil-4-iodo-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metilnicotínico		
163			2-[[3-ter-butil-4-fluoro-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metilnicotínico		
164			Ácido 6-metoxi-3-[[1-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico		

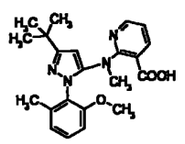
165			3-[[4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metoxipiridin-2-carboxílico		
166			Ácido 3-[[1-(2,5-dimetilfenil)-3-metil-4-(3-tienil)-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metoxipiridin-2-carboxílico		
167			Ácido 3-[[1-(2,5-dimetilfenil)-4-(3-furil)-3-metil-1H-pirazol-5-il]amino]-6-metoxipiridin-2-carboxílico		

168			Ácido 3-{[4-(1-benzotien-2-il)-1-(2,5-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il]amino}-6-metoxipiridin-2-carboxílico		
169			Ácido 2-[(3-ter-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]nicotínico		

170			Ácido 2-[(3-ter-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)amino]nicotínico		
171			Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico		
172			2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-N-metilnicotinamida		

173			2-{[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-N N-dimetilnicotinamida		
174			N-bencil-2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}nicotinamida		
175			N-[3-ter-butil-1-(2 5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-amina		

176			2-[[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-irazol-5-il]amino]piridin-3-sulfonamida		
177			2-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}piridin-3-sulfonamida		
178			Ácido 2-[[3-ter-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il](metil)amino]nicotínico		

179			Ácido 2-[[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il](metil)amino]nicotínico		

275

Según se emplean en la presente, se definen varios términos a continuación.

Cuando se presentan elementos de la presente invención o la(s) realización(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" intentan dar a entender que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser abarcativos y significan que puede haber elementos adicionales distintos a los enumerados.

El término "sujeto" según se emplea en la presente incluye a los mamíferos (por ej. humanos y animales).

El término "tratamiento" incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similar, donde un sujeto, incluyendo un ser humano, es provisto de ayuda médica con el objeto de mejorar la condición del sujeto, directa o indirectamente, o el retardo del avance de una afección o trastorno en el sujeto.

El término "terapia combinada" o "co-terapia" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar la afección y/o el trastorno diabético. Tal administración abarca la co-administración de dos o más agentes en una manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única que tiene una relación fija de los componentes activos o en cápsulas múltiples, separadas, para cada agente inhibidor. Además, tal administración abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico en una forma secuencial.

La frase "terapéuticamente efectivo" significa la cantidad de cada agente administrado que logre el objetivo de mejora en una afección o trastorno diabético severo, evitando o minimizando al mismo tiempo los efectos colaterales adversos asociados con el tratamiento terapéutico dado.

El término "aceptable para uso farmacéutico" significa que el ítem en cuestión es adecuado para su uso en un producto farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en el tratamiento de la diabetes, incluyendo ambos tipos, el tipo 1 y el tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente). Tal tratamiento también puede dilatar elinicio de la diabetes y las complicaciones de la diabetes. Los compuestos pueden usarse para prevenir en sujetos con tolerancia disminuida a la glucosa el desarrollo de la diabetes tipo 2. Otras enfermedades y afecciones que pueden ser tratadas o prevenidas usando los compuestos de la invención incluyen: Diabetes Juvenil con Inicio en la Madurez (MODY) (Herman, et al., Diabetes 43:40, 1994); Diabetes Latente Autoinmune del Adulto (LADA). (Zimmet, et al., Diabetes Med. 11:299, 1994); intolerancia a la glucosa (IGT) (Comité de Expertos de Clasificación de Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Suplem. 1):S5, 1999); intolerancia a la glucosa en ayunas (IFG) (Charles, et al., Diabetes 40:796, 1991); diabetes gestacional (Metzger, Diabetes, 40:197, 1991); y síndrome metabólico X.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser efectivos en trastornos tales como la obesidad, y en el tratamiento de la aterosclerosis, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, hipertensión, enfermedad cardiovascular (incluyendo aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria e hipertensión), enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser usados en el tratamiento de trastornos fisiológicos relacionados con, por ejemplo, la diferenciación celular para producir células acumuladoras de lípidos, regulación de la sensibilidad a la insulina y niveles de glucosa en sangre, que estáninvolucrados en, por ejemplo, la función anormal de las células beta pancreáticas, tumores secretores de insulina y/o hipoglucemia autoinmune debida a auto-anticuerpos contra la insulina, auto-anticuerpos al receptor de insulina, o auto-anticuerpos que son estimulantes de las células beta pancreáticas,

diferenciación de macrófagos que conduce a la formación de placas ateroescleróticas, respuesta inflamatoria, carcinogénesis, hiperplasia, expresión de genes de adipocitos, diferenciación de adipocitos, reducción en la masa de las células beta pancreáticas, secreción de insulina, sensibilidad de los tejidos a la insulina, crecimiento de células liposarcomatosas, enfermedad poliquística ovárica, anovulación crónica, hiperandrogenismo, producción de progesterona, esteroidogénesis, potencial rédox y estrés oxidativo en células, producción de óxido nítrico sintasa (NOS), niveles aumentados de gamma glutamil transpeptidasa, catalasa, triglicéridos plasmáticos, HDL y LDL-colesterol, y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en métodos de la invención para tratar las causas secundarias de la diabetes (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supl. 1):S5, 1999). Tales causas secundarias incluyen exceso de glucocorticoides, elevación hormonal excesiva, feocromocitoma, y diabetes inducida por fármacos. Los fármacos que pueden inducir diabetes incluyen, pero sin limitación, piriminil, ácido nicotínico, glucocorticoides, fenitoína, hormona tiroidea, agentes β-adrenérgicos, α-interferón y fármacos usados en la infección por HIV.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con terapias adicionales y/o compuestos conocidos por los expertos en el arte del tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados. Alternativamente, los métodos y compuestos descriptos aquí pueden utilizarse, parcial o completamente, en terapia de combinación.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con otras terapias conocidas en el tratamiento de la diabetes, incluyendo agonistas de PPAR, fármacos del tipo sulfonilurea, secretagogos distintos de las sulfonilureas, inhibidores de la α-glucosidasa, sensibilizantes de insulina,

secretagogos de insulina, reductores de la glucosa hepática, insulina y fármacos anti-obesidad. Tales teraplas pueden ser administradas previo a, al mismo tiempo que o seguidamente a la administración de los compuestos de la invención. La insulina incluye ambas formas de administración, de acción corta y larga y formulaciones de insulina. Los agonistas de PPAR pueden incluir agonistas de alguna de las subunidades PPAR o de la combinación de las mismas. Por ejemplo, los agonistas de PPAR pueden incluir a agonistas de PPAR-α, PPAR-γ, PPAR-δ o alguna combinación de dos o tres de las subunidades de PPAR. Los agonistas de PPAR incluyen, por ejemplo rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Los fármacos tipo sulfonilurea incluyen, por ejemplo, gliburida, *glimepirida*, *clorpropamida*, *tolbutamida* y *glipizida*. Los *inhibidores de alfa*-glucosidasa que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa. Sensibilizantes de insulina que pueden usarse en el tratamiento de la diabetes incluyen agonistas de PPAR-γ tales como las glitazonas (troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares); biguanidas tales como metformina y fenformina; inhibidores de la proteína tiroxina fosfatasa-1B (PTP-1B); inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV); y tiazolidinadionas y no-tiazolidinadionas. Los reductores de la liberación hepática de glucosa que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen metformina, tal como Glucophage y Glucophage XR. Los secretagogos de insulina que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen sulfonilurea y fármacos distintos de la sulfonilurea: GLP-1, GIP, secretina, nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, glipizida. Derivados de GLP-1 incluyen derivados de GLP-1 con vidas medias más largas que el GLP-1 nativo, tal como, por ejemplo, GLP-1

derivatizado con ácidos grasos y exendina. En una realización de la invención, los compuestos de la invención son usados en combinación con secretagogos de la insulina para aumentar la sensibilidad de las células beta pancreáticas al secretagogo de insulina.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en métodos en combinación con fármacos anti-obesidad. Los fármacos anti-obesidad incluyen agonistas β-3; antagonistas CB-1; inhibidores del neuropéptido Y5; supresores del apetito, tal como por ejemplo, la sibutramina (Meridia) e inhibidores de lipasa, tales como, por ejemplo, orlistat (Xenical).

Los compuestos de la invención también se pueden usar en métodos de la invención en combinación con fármacos comúnmente usados para el tratamiento de trastornos lipídicos en pacientes diabéticos. Tales fármacos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, fármacos reductores de lípidos (ésteres del estanol, glicósidos del esterol tales como tiquesida, y azetidinonas tales como ezetimiba), inhibidores de ACAT (tales como avasimiba), secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, inhibidores del transporte microsomal de triglicéridos, y derivados del ácido fíbrico. Los inhibidores de HMG-CoA incluyen, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatin, cerivastatin, y ZD-4522. Derivados del ácido fíbrico incluyen por ejemplo, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato y gemfibrozilo. Los secuestrantes incluyen, por ejemplo, colestiramina, colestipol, y dialquilaminoalquil derivados de un dextrano entrecruzado.

Los compuestos de la invención también pueden ser usados en combinación con fármacos anti-hipertensivos, tales como, por ejemplo, beta-bloqueantes e inhibidores de ACE. Ejemplos de agentes anti-hipertensivos adicionales para usar en combinación con los compuestos de la presente

282
281

invención incluyen bloqueadores de los canales de calcio (Tipo L y Tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ej. clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtrenene, amiloride, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de ACE (por ej. captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de receptores de AT-1 (por ej. losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas de receptores de ET (por ej. sitaxsentan, atrsentan), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (omapatrilato y gemopatrilato), y nitratos.

Tales co-terapias pueden ser administradas en alguna combinación de dos o más fármacos (por ej. un compuesto de la invención en combinación con un sensibilizador de la insulina y una droga anti-obesidad). Tales co-terapias pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas, como se describe más anteriormente.

Tomando como base ensayos bien conocidos usados para determinar la eficacia para el tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con el resultado de medicamentos conocidos que son usados para tratar estas afecciones, la dosis efectiva de los compuestos de esta invención puede ser determinada con el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del componente activo (por ej. compuestos) a ser administrada en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo a consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el

285
282

período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a ser administrada puede estar comprendida generalmente entre aproximadamente 0,0001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg, y preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Una unidad de dosificación puede contener alrededor de 0,05 mg hasta alrededor de 1500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día. La dosis diaria para administración por inyección, incluyendo vía intravenosa, muscular, subcutánea e inyección parenteral y el uso de técnicas de infusión pueden ser desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 200 mg/kg. El régimen de dosis rectal diaria puede ser de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La concentración transdérmica puede ser la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg.

Por supuesto, la especificidad inicial y el régimen de dosis continua para cada paciente variará de acuerdo a la naturaleza y severidad de la afección como quedará determinado por el médico interviniente, la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, el nivel de excreción del fármaco, la combinación de fármacos y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención puede ser determinado por la pericia en el arte usando las pruebas convencionales de tratamiento.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para lograr el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente necesitado de los mismos en una composición farmacéutica apropiada. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesite

tratamiento para una enfermedad o afección en particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están compuestas de vehículos aceptables para uso farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto. Un vehículo aceptable para uso farmacéutico es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para el paciente a esas concentraciones consistentes con una actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que ningún efecto colateral atribuible al vehículo envicie los efectos benéficos del ingrediente activo. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, es aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en una afección particular tratada. Los compuestos aquí descriptos pueden ser administrados con un vehículo aceptable para uso farmacéutico usando cualquier forma de dosificación unitaria convencional efectiva, incluyendo, por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata y controlada, oralmente, parenteralmente, tópicamente y de modo similar.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas, tales como por ejemplo, cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos en forma de sellos, pastillas, caramelos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo a los métodos conocidos en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas. La forma sólida de dosificación unitaria puede ser una cápsula ya sea de gelatina dura o blanda, conteniendo, por ejemplo, surfactantes, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden comprimirse con las bases convencionales para comprimidos tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz y combinaciones con gomas tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes que mejoran la dispersión y disolución del

2385
284

comprimido luego de la administración, tales como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, lubricantes que ayudan a mejorar el flujo del granulado del comprimido y que previenen la adhesión del material del comprimido a las superficies de la matriz y los punzones, tales como talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, zinc o calcio, pigmentos, agentes colorantes y saborizantes destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptabled para el paciente. Los excipientes adecuados para el uso en formas de dosificación líquidas incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, y polietilenalcoholes, con o sin la adición de agentes surfactantes, de suspensión o emulsionantes. Otros varios agentes pueden aparecer como cubierta o modificando de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden cubrirse con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Ellos proveen el ingrediente activo en mezcla con el agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los dispersantes disponibles o los agentes humectantes y de suspensión se ejemplifican con aquellos ya mencionados antes. Excipientes adicionales, por ejemplo, los endulzantes, saborizantes, colorantes y agentes descriptos más arriba, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite tal como parafina o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser: (1) gomas naturales tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y (4) productos de condensación de dichos ésteres

parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener endulzantes y saborizantes.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en aceites vegetales tales como por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco o en aceites minerales tal como la parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones peden contener uno o más conservadores, por ejemplo, etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes endulzantes tales como por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sacarosa o sorbitol. Tales preparaciones pueden contener también un demulcente, conservador, saborizante y colorante.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, ya sea por vía intramuscular, subcutánea, intravenosa o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico, que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones azucaradas relacionadas; un alcohol, glicoles, cetales del glicerol, éteres, un aceite; un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de surfactantes, agentes de suspensión o emulsionantes aceptables para uso farmacéutico, y otros adyuvantes farmacéuticos.

Las composiciones parenterales de esta invención pueden contener típicamente alrededor de 0,5% a 25% por kilo de peso de ingrediente activo en la

solución. Conservadores y buffers también pueden usarse ventajosamente. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un surfactante no inónico que tenga un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La proporción de surfactante en tal formulación puede estar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El surfactante puede ser un componente único que tenga la HLB mencionada o puede ser una mezcla de dos o más componentes con la HLB deseada.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones estériles acuosas. Tales suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo a los métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes y agentes que pueden ser fosfátidos naturales, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, un producto de condensación de óxido de etileno con una cadena alcohólica alifática larga, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster derivado de un ácido graso y hexitol, o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster derivado de un ácido graso y anhídrido de hexitol.

La preparación estéril inyectable también puede ser una solución estéril inyectable o suspensión en un diluyente o solvente parenteral aceptable no tóxico. Los diluyentes o solventes que pueden ser empleados son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además los aceites fijos estériles son comúnmente utilizados como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, los aceites fijos o alguno volátil pueden emplearse, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además se pueden usar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también puede usarse en forma de supositorios para administración rectal. Esta composición puede ser preparada mezclando el fármaco (compuesto) con un excipiente adecuado no irritante, que sea sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que se funda en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Tales parches pueden usarse para proveer una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de los parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos es bien conocida en el arte (*ver*, Patente de los Estados Unidos No. 5.023.252, incorporada aquí como referencia). Tales parches pueden ser construidos para la liberación continua, pulsátil o en demanda de los agentes farmacéuticos.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica por un dispositivo de liberación mecánica. La construcción y el uso de los dispositivos de liberación mecánica para la liberación de agentes farmacéuticos es bien conocida en el arte. Por ejemplo, técnicas directas para administrar una droga directamente en el cerebro ubican usualmente una parte de un catéter dentro del sistema ventricular del paciente para pasar a través de la barrera hémato-encefálica. Uno de tales sistemas de liberación implantable, usados para el transporte de los agentes a regiones específicas del cuerpo, está descripto en la Patente de los Estados Unidos No. 5.011.472, incorporada aquí como referencia.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales aceptables para uso farmacéutico, generalmente denominados vehículos o diluyentes, según se necesite o desee. Cualquiera de las composiciones de esta invención puede ser preservada por la

287
288

adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico o de otros conservadores aceptables. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Los compuestos aquí descriptos pueden ser administrados como un agente farmacéutico único o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos donde la combinación no cause efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con compuestos conocidos anti-obesidad, o con antidiabéticos u otros agentes de indicación similares, como así también las mezclas y combinaciones de los mismos.

Los compuestos descriptos aquí también pueden utilizarse, en forma de base libre o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrón de referencia analítico. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones que están constituidas por un vehículo inerte y una cantidad efectiva de un compuesto identificado por los métodos descriptos aquí, o una sal o éster del mismo. Un vehículo inerte es un material que no interactúa con el compuesto a ser transportado al cual le sirve de soporte, medio de convivencia, capacidad, material trazable o similar al compuesto a ser transportado. Una cantidad efectiva de un compuesto es aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en el procedimiento particular que se está ejecutando.

Las formulaciones utilizadas para uso subcutáneo, intravenoso, intramuscular y similares; vehículos farmacéuticos adecuados, y técnicas de formulación y administración pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte, (*ver*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20ma. edición, 2000).

Debería resultar evidente para una persona con experiencia ordinaria en el arte que pueden efectuarse cambios y modificaciones a esta invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se describe en la presente.

Evaluación biológica

A los efectos de que esta invención pueda ser mejor entendida se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son al solo propósito de la ilustración, y no se considerarán limitantes de la invención de ninguna forma. Todas las publicaciones mencionadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede lograrse a través de ensayos *in vitro, ex vivo* e *in vivo* que son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de agentes de tratamiento para la diabetes y trastornos relacionados tales como el Síndrome X, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, se pueden utilizar los siguientes ensayos.

Ensayo *in vitro*

Secreción de insulina de Células INS-1.

Se aislaron células INS-1 de insulinoma de rata inducido por Rayos X (Asfari, et al., Endocrinology 130:167, 1992). Las células INS-1 se sembraron a razón de 30.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos Biocoat Collagen1 Cellware 96-celda y se incubaron por 4 a 5 días. Las células se trataron por dos días con medio completo (RPMI 1640, 10% de Suero Fetal Bovino, 100 µg/ml de Penicilina/Estreptomicina, piruvato de sodio 0,5 mM, HEPES 10 mM y beta-mercaptoetanol 50 µM) ajustados a glucosa 3 mM. Después de dos días de tratamiento, las células se lavaron con Krebs-Ringer-Bicarbonato-HEPES (KRBH) conteniendo glucosa 3 mM. Las células se incubaron entonces por 30 días en el mismo buffer. Las células se incubaron por 2 hs adicionales en presencia de la concentración deseada de glucosa y compuestos. Se recogieron los sobrenadantes.

Para determinar la cantidad de insulina secretada, los sobrenadantes se mezclaron con anticuerpos anti-insulina y una cantidad de un trazador de ^{125}I-

289
290

insulina en solución salina de fosfatos conteniendo 0,5% de albúmina de suero bovino. Se agregaron perlas de Proteína A recubierta con SPA (ensayo de proximidad de centelleo). Las placas se incubaron por 5-20 h y se contaron con un contador de centelleo para medir los niveles de insulina. La actividad para compuestos a una concentración dada se expresó como estimulación de secreción de insulina relativa a los controles.

Secreción de insulina a partir de células de islotes dispersas de rata.

La secreción de insulina de islotes dispersos de rata mediada por un número de compuestos de la presente invención se midió como sigue. Se digirieron Islotes de Langerhans, obtenidos de ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) utilizando colágeno Las células de islotes dispersas se trataron con tripsina, se sembraron en placas de 96 pocillos con fondo en V, y se peletizaron. Las células se cultivaron hasta el día siguiente en un medio con o sin compuestos de esta invención. Los medios se aspiraron y las células se preincubaron con buffer Krebs-Ringer-HEPES conteniendo glucosa 3 mM por 30 minutos a 37°C. El buffer de preincubación se eliminó y las células se incubaron a 37°C con buffer Krebs-Ringer-HEPES conteniendo concentraciones de glucosa (por ej. 8 mM) con o sin compuestos por un tiempo apropiado. En algunos estudios, se incluyó también una concentración apropiada de GLP-1 o forskolin. Una porción de sobrenadante se extrajo y se midió el contenido de insulina por SPA. Los resultados se expresaron como "tantas veces más que el control" (FOC).

En este ensayo, un incremento de la secreción de insulina de células de islotes dispersas se definió como un incremento de por lo por lo menos 1,4 veces.

Ensayo In vivo

Efecto de los compuestos sobre la tolerancia a la glucosa intraperitoneal en ratas.

Se examinaron las actividades *in vivo* de los compuestos de esta invención cuando se administra una dosis por vía oral. Ratas con ayuno de toda una noche recibieron una dosis oral de vehículo control o de compuesto. Tres horas más tarde, se midió el nivel de glucosa en sangre, y se les dio a las ratas 2 g/kg de glucosa intraperitoneal. La glucosa sanguínea fue medida luego de 15, 30 y 60 minutos. Los compuestos representativos de esta invención redujeron significativamente los niveles de glucosa en sangre respecto al vehículo siguiendo la técnica de IPGTT (Test de tolerancia a la glucosa intraperitoneal).

Método para medir un efecto sobre los parámetros cardiovasculares

Se evalúan también los parámetros cardiovasculares (ritmo cardíaco y presión sanguínea). Se suministra a ratas SHR oralmente una vez al día vehículo o compuesto de prueba por 2 semanas. La presión sanguínea y el ritmo cardíaco se determinan usando un método descripto por Grinsell, et al., (Am. J. Hypertens. 13:370-375, 2000). En monos, la presión sanguínea y el ritmo cardíaco se monitorean como lo describen Shen, et al., (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278:1435-1443, 1996).

Método para medir los niveles de triglicéridos

de ratones hApoA1 (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) se desangran (por los ojos o la vena caudal) y se agrupan de acuerdo a los niveles medios de triglicéridos en sangre. Reciben dosis orales (por acondicionamiento en vehículos aceptables para uso farmacéutico) con el compuesto de prueba una vez po día durante 8 días. Se obtienen muestras de sangre de los animales nuevamente de los ojos o la vena caudal y se determina el nivel de triglicéridos séricos. En cada caso los niveles de triglicéridos se miden usando un autoanalizador Technicon Axon (Bayer Corporation, Tarrytown, NY).

Método para medir los niveles de colesterol y HDL

293
292

Para determinar los niveles de HDL-colesterol en plasma, se toman muestras de sangre de ratones hApoA1 y se agrupan según niveles equivalentes de HDL-colesterol plasmático medio. Los ratones se dosifican oralmente una vez al día con vehículo y compuesto de prueba durante 7 días, y luego se les toma muestra de sangre otra vez el día 8. El nivel de HDL-colesterol plasmático se analiza usando el sistema Synchron Clinicoal (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Método para medir los niveles de colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos y glucosa.

En otro ensayo in vivo, se toman muestras de sangre de monos obesos, se les administra dosis orales una vez al día con vehículo o compuesto de prueba durante 4 semanas, y luego se les extrae sangre nuevamente. El suero se analiza para determinar el colesterol total, HDL-dolesterol, triglicéridos y glucosa usando el sistema Synchron Clínicoal (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA). El análisis de las subclases de lipoproteínas se realiza por espectroscopía de RMN como describen Oliver, et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:5306-5311, 2001).

Todas las publicaciones y las patentes mencionadas en la memoria descriptiva anterior se incorporan a la presente a modo de referencia. Varias modificaciones y variaciones de las composiciones descriptas y métodos de la invención serán evidentes para aquellos con experiencia en el arte, sin apartarse del alcance ni del espíritu de la invención. Si bien la invención ha sido descripta en conexión con realizaciones específicas preferidas, debe entenderse que la invención reivindicada no debe ser limitada indebidamente a tales realizaciones específicas. De hecho, varias modificaciones de los anteriores modos de llevas a cabo la invención que son obvias para aquellos prácticos en el campos de la biología molecular o campos relacionados están destinados a caer dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Aquellos prácticos en el arte

294
293

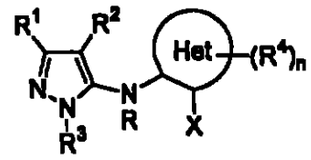
reconocerán, o podrán indagar utilizar no más que xperimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descriptas en la presente. Tales equivalentes deberán ser abarcados por las siguientes reivindicaciones.

295
294

Reivindicaciones

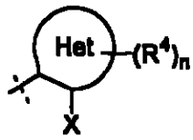
Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un derivado de heteroarilaminopirazol de Fórmula (I)

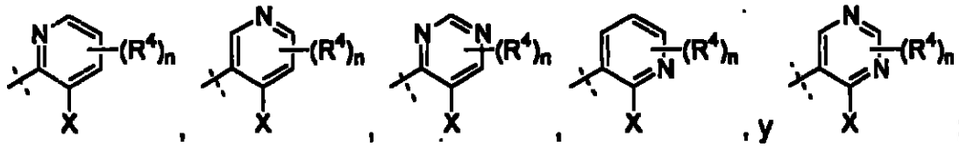


(I)

donde



es un radical anular heterocíclico aromático sustituido seleccionados de



R es H, o alquilo (C1-C_6);

R^1 es H,

alquilo (C1-C_6) sustituido opcionalmente con fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con halo, o [trialquil (C1-C_4)]sililo,

alquenilo (C3-C_6),

alquinilo (C3-C_6),

cicloalquilo (C3-C_6) sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C1-C_3), CF_3 y halo,

haloalquilo (C1-C_3), o

fenil sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), haloalquilo (C1-C_3), haloalcoxi (C1-C_3) y ciano;

296
295

R^2 es H,

halo,

alquilo (C1-C_6),

piridilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), halo y alquilo (C1-C_6),

fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo,

pirimidilo,

tienilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo,

benzotienilo, sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo,

o furilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo;

R^3 es alquilo (C1-C_6)

cicloalquilo (C3-C_6),

haloalquilo(C_2-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con más de cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

halo,

haloalquilo (C1-C_3)

alcoxi (C1-C_6),

297
296

haloalcoxi (C1-C_3),

alquiltio (C1-C_6) y

ciano;

R^4 es alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

alcoxi (C1-C_6),

alquiltio (C1-C_6),

haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3), o

halo;

n = 0, 1, 2, o 3;

X es CO_2R^7, $CONR^5R^6$, o SO_2NH_2;

R^5 es H, alquilo (C1-C_6), fenilo opcionalmente sustituido con halo o bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con halo;

R^6 es H o alquilo (C1-C_6);

o

R^5 y R^6, tomados junto con el átomo de N al cual están unidos, pueden formar un anillo de piperidina, morfolina, tiomorfolina o piperazina, dicha piperazina opcionalmente sustituida en el N con alquilo (C1-C_3);

R^7 es H,

alquilo (C1-C_6),

bencilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

halo,

alquilo (C1-C_6),

alcoxi (C1-C_3),

haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3) y

alquiltio (C1-C_6);

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de

alquilo (C1-C_6)

halo,

alcoxi (C1-C_6),

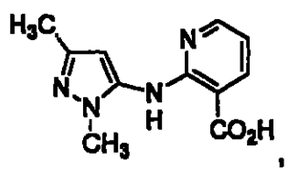
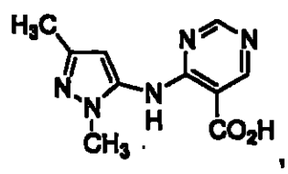
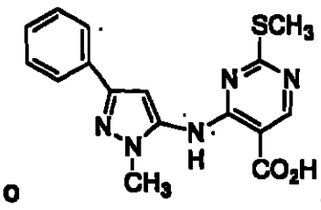
haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3) y

alquiltio (C1-C_6);

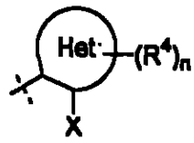
y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo;

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea

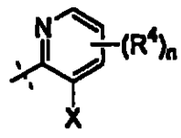
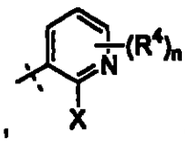
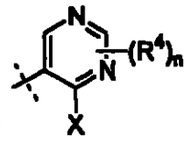

,

,
o

.

2. El compuesto de la reivindicación 1,

donde



es un radical anular heterocíclico aromático sustituido seleccionado de


,

, y

;

R es H, o alquilo (C1-C_6);

R^1 es H,

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con halo o [trialquil (C1-C_4)]sililo,

alquenilo (C3-C_6),

alquinilo (C3-C_6),

cicloalquilo (C3-C_6) opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_3), CF_3 y halo,

haloalquilo (C1-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), haloalquilo (C1-C_3), haloalcoxi (C1-C_3) y ciano;

R^2 es H,

halo,

alquilo (C1-C_6),

piridilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), halo y alquilo (C1-C_6),

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo,

pirimidilo,

tienilo opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo,

benzotienilo, opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo,

o furilo opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6) ciano y halo;

R^3 es alquilo (C1-C_6),

cicloalquilo (C3-C_6),

haloalquilo(C_2-C_3)o

300
299

fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo constituido por

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C_1-C_4),

halo,

haloalquilo (C1-C_3),

alcoxi (C1-C_6),

haloalcoxi (C1-C_3),

alquiltio (C1-C_6) y

ciano;

R^4 es alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

alcoxi (C1-C_6),

alquiltio (C1-C_6),

haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3) o

halo;

n = 0, 1, 2, o 3;

X es CO_2R^7, $CONR^5R^6$, o SO_2NH_2;

R^5 es H, alquilo (C1-C_6), fenilo opcionalmente sustituido con halo o bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con halo;

R^6 es H o alquilo (C1-C_6);

o

R^5 y R^6, tomados junto con el átomo de N al cual están unidos, pueden formar un anillo de piperidina, morfolina, tiomorfolina o piperazina, dicha piperazina opcionalmente sustituida con alquilo (C1-C_3);

R^7 es H,

alquilo (C1-C_6),

bencilo opcionalmente sustituido en el anillo arilo con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en

halo,

alquilo (C1-C_6),

alcoxi (C1-C_3),

haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3) y

alquiltio (C1-C_6);

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en

alquilo (C1-C_6)l,

halo,

alcoxi (C1-C_6),

haloalquilo (C1-C_3),

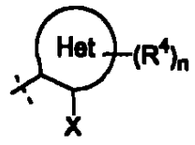
haloalcoxi (C1-C_3) y

alquiltio (C1-C_6);

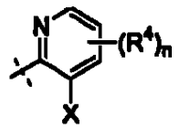
y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1,

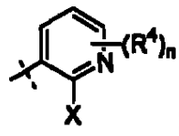
donde



es un radical anular aromático heterocíclico sustituido seleccionado de



y



;

R es H, o alquilo (C1-C_6);

R^1 es H,

302
301

alquilo (C1-C_8) opcionalmente sustituido con fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con halo, o [trialquil (C1-C_4)]sililo,

cicloalquilo (C3-C_8) opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_3), CF_3 y halo,

haloalquilo (C1-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo (C1-C_8), alcoxi (C1-C_8), alquiltio (C1-C_8), haloalquilo (C1-C_3), haloalcoxi (C1-C_3) y ciano;

R^2 es H,

halo,

alquilo (C1-C_8),

piridilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxi (C1-C_8), alquiltio (C1-C_8), halo, y alquilo (C1-C_8),

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_8), alcoxi (C1-C_8), alquiltio (C1-C_8), ciano y halo,

pirimidilo;

R^3 es alquilo (C1-C_8),

cicloalquilo (C3-C_8),

haloalquilo(C_2-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

alquilo (C1-C_8) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

halo,

haloalquilo (C1-C_3),

alcoxi (C1-C_8),

haloalcoxi (C1-C_3),

alquiltio (C1-C_6) y

ciano;

R^4 es alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

alcoxi (C1-C_6),

alquiltio (C1-C_6),

haloalquilo (C1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3) o

halo;

n = 0, 1, o 2;

X es CO_2R^7 o $CONR^5R^6$;

R^5 es H o alquilo (C1-C_6);

R^6 es H o alquilo (C1-C_6);

o

R^5 y R^6, tomados junto con el átomo de N al cual están unidos, pueden formar un anillo de piperidina, morfolina, tiomorfolina o piperazina, dicha piperazina opcionalmente sustituida en el N con alquilo (C1-C_3);

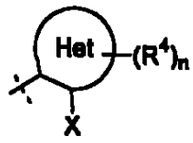
R^7 es H,

alquilo (C1-C_6);

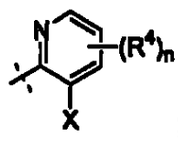
y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1,

donde



es un radical anular aromático heterocíclico sustituido seleccionado de



;

R es H, o alquilo (C1-C_6);

R^1 es H,

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido con halo, o [trialquil (C1-C_4)]sililo,

cicloalquilo (C3-C_6) opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_3), CF_3 y halo,

haloalquilo (C1-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), haloalquilo (C1-C_3), haloalcoxi (C1-C_3) y ciano;

R^2 es H,

halo,

alquilo (C1-C_6),

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo;

R^3 es alquilo (C1-C_6),

cicloalquilo (C3-C_6),

haloalquilo(C_2-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

halo,

haloalquilo (C1-C_3),

alcoxi (C1-C_6),

haloalcoxi (C1-C_3),

alquiltio (C1-C_6) y

305
304

ciano;

R^4 es alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),
alcoxi (C1-C_6),
alquiltio (C1-C_6),
haloalquilo (C_1-C_3),
haloalcoxi (C1-C_3) o
halo;

n = 0, 1, o 2;

X es CO_2R^7 o $CONR^5R^6$;

R^5 es H o alquilo (C1-C_6);

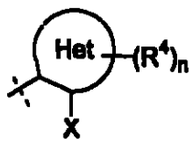
R^6 es H o alquilo (C1-C_6);

R^7 es H,
alquilo (C1-C_6),

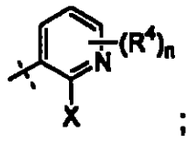
y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1,

donde



es un radical anular heterocíclico aromático sustituido seleccionado de



;

R es H, o alquilo (C1-C_6);

R^1 es H,

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con halo o [trialquil (C1-C_4)]sililo,

cicloalquilo (C3-C_6) opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_3), CF_3 y halo,

306
305

haloalquilo (C1-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), haloalquilo (C1-C_3), haloalcoxi (C1-C_3) y ciano;

R^2 es H,

halo,

alquilo (C1-C_6),

fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C1-C_6), alcoxi (C1-C_6), alquiltio (C1-C_6), ciano y halo;

R^3 es alquilo (C1-C_6),

cicloalquilo (C3-C_6),

haloalquilo(C_2-C_3) o

fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C1-C_4),

halo,

haloalquilo (C1-C_3),

alcoxi (C1-C_6),

haloalcoxi (C1-C_3),

alquiltio (C1-C_6) y

ciano;

R^4 es alquilo (C1-C_6) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C_1-C_4),

alcoxi (C1-C_6),

alquiltio (C1-C_6),

haloalquilo (C_1-C_3),

haloalcoxi (C1-C_3) o

halo;

n = 0, 1, o 2;

X es CO_2R^7 o $CONR^5R^6$;

R^5 es H o alquilo (C1-C_6);

R^6 es H o alquilo (C1-C_6);

R^7 es H,

alquilo (C1-C_6),

y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente en:

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[3-ciclopentil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico;

Ácido 2-{[3-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[1-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 3-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}piridin-2-carboxílico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico;

Ácido2-{[3-*ter*-butil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-5-fluoronicotínico;

Ácido 2-{[3-ciclohexil-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[1-(2-metilfenil)-3-fenil-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-fenil-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-fenil-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[1-(2,5-dimetilfenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-6-metilnicotínico;

Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(3-metoxi-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-(1,1-dimetilpropil)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico;

Ácido 2-{[3-*ter*-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino}nicotínico; y

Ácido 3-{[3-ter-butil-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico y uno o más agentes farmacéuticos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, donde dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo formado por ligandos de PPAR, secretagogos de la insulina, fármacos del tipo sulfonilurea, inhibidores de la α-glucosidasa, sensibilizantes de insulina, compuestos que reducen la liberación de la glucosa hepática, insulina y derivados de la insulina, biguanidas, proteína tirosin fosfatasa-1B, dipeptidil peptidasa IV, inhibidores de la 11beta-HSD, fármacos anti-obesidad, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, fármacos reductores de lípidos, inhibidores de ACAT, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la liberación de ácidos biliares, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales, derivados del ácido fíbrico, β-bloqueantes, inhibidores de ACE, inhibidores de los canales de calcio, inhibidores de la renina, antagonistas de los receptores T-1, antagonistas de los receptores ET, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de vasopepsidasa, y nitratos.

10. Un método de tratamiento de la diabetes que comprende el paso de administrar a un sujeto que necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

11. El método de la reivindicación 10, donde dicha diabetes se selecciona del grupo constituido por diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes juvenil con inicio en la madurez, diabetes autoinmune latente del adulto, y diabetes gestacional.

12. Un método de tratamiento del Síndrome X que comprende el paso de administración a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

13. Un método de tratamiento de trastornos relacionados con la diabetes que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

14. El método de la reivindicación 13, donde dicho trastorno relacionado con la diabetes se seleccionado del grupo constituido por hiperglucemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, intolerancia a la glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

15. Un método de tratamiento para prevenir causas secundarias de la diabetes que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

16. El método de la reivindicación 15, donde dicha causa secundaria se selecciona del grupo formado por exceso de glucocorticoides, elevación hormonal excesiva, feocromocitoma y diabetes inducida por fármacos.

17. Un método de tratamiento de la diabetes que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos.

18. El método de la reivindicación 17, donde dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo formado por agonistas de PPAR, fármacos del tipo sulfonilurea, secretagogos distintos de las sulfonilureas, inhibidores de α-

311
310

glucosidasa, sensibilizantes de insulina, secretagogos de insulina, compuestos reductores de la liberación de glucosa hepática, insulina, y agentes anti-obesidad.

19. El método de la reivindicación 18, donde dicha diabetes se selecciona del grupo constituido por diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes juvenil con inicio enla madurez,, diabetes latente autoimmune del adulto, y diabetes gestacional.

20. Un método de tratamiento del Sindrome X que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos.

21. El método de la reivindicación 20, donde dicho agente farmacéutico se selecciona de un grupo consistente en agonistas de PPAR, fármacos tipo sulfonilurea, secretagogos distintos de las sulfonilureas, inhibidores de α-glucosidasa, sensibilizantes de insulina, secretagogos de insulina, compuestos reductores de la liberación de la glucosa hepática, insulina y agentes anti-obesidad.

22. Un método de tratamiento de trastornos relacionados con la diabetes que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos.

23. El método de la reivindicación 22, donde dicho trastorno relacionado con la diabetes diabetes se selecciona del grupo consistente en hiperglucemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, intolerancia a la glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia, y resistencia a la insulina.

24. El método de la reivindicación 23, donde dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo formado por agonistas de PPAR, fármacos tipo sulfonilurea, secretagogos distintos de las sulfonilureas, inhibidores de α-glucosidasa,

311

sensibilizantes de insulina, secretagogos de insulina, compuestos que disminuyen la glucosa hepática, insulina, y agentes anti-obesidad.

25. Un método de tratamiento o prevención de las causa secundarias de la diabetes que comprende un paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos.

26. El método de la reivindicación 25, donde dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo constituido por agonistas de PPAR, fármacos tipo sulfonilurea, secretagogos distintos de las sulfonilureas, inhibidores de α-glucosidasa, sensibilizantes de insulina, secretagogos de insulina, reductores de la liberación de glucosa hepática, insulina, y agentes anti-obesidad

27. Un método de tratamiento de la diabetes, Síndrome X, trastornos relacionados con la diabetes o causas secundarias de la diabetes, que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, fármacos reductores de lípidos, inhibidores de ACAT, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, inhibidores del transporte de lípidos microsomales, derivados del ácido fíbrico, β-bloqueantes, inhibidores de ACE, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, antagonistas de receptores de AT-1, antagonistas de receptores de ET, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la vasopepsidasa y nitratos.

28. El método de la reivindicación 27, donde dicho trastorno relacionado con la diabetes se selecciona de grupo constituido por hiperglucemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, intolerancia ala glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia, y resistencia a la insulina.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28, donde el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más agentes farmacéuticos se administran como formulación farmacéutica de dosificación única.

30. Un método de tratamiento de enfermedad cardiovascular que comprende un paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

31. El método de la reivindicación 30, donde dicha enfermedad cardiovascular se selecciona de aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria e hipertensión.

32. El método de tratamiento de la obesidad que comprende el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

33. Un método de estimulación de la secreción de insulina en un sujeto necesitado del mismo por administración a dicho sujeto de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7.

34. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes y trastornos relacionados con la diabetes.

35. Medicamento que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con al menos un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico, farmacéuticamente seguro.

36. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes y trastornos relacionados con la diabetes.

37. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 35 para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes.

314
313

37. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 35 para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes.

p: BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos heteroariliaminopirazólicos, a composiciones farmacéuticas y a métodos para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados.

36
315

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 5191-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US05/05794	International filing date *(day/month/year)* 24 February 2005 (24.02.2005)	Priority date *(day/month/year)* 27 February 2004 (27.02.2004)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC: C07D 403/12(2006.01),231/38(2006.01);A61K 31/4155(2006.01) USPC: 544/328;546/275.4;514/256,341		
Applicant BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of ___ sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the report
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
23 September 2005 (23.09.2005)	15 May 2006 (15.05.2006)
Name and mailing address of the IPEA/ US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Deepak Rao Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(April 2005)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US05/05794

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))

☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))

☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ the international application as originally filed/furnished

☒ the description:
pages 1-113 as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____

☒ the claims:
pages 114-128 as originally filed/furnished
pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____

☐ the drawings:
pages NONE as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____
☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____
☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

** If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

International application No.
PCT/US05/05794

~~318~~ 317

Box No. V **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-37	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-37	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-37	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)

Claims 1-37 meet the criteria of novelty and inventive step set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instantly claimed compounds and/or methods of use of the compounds, see US 6,660,731.

Claims 1-37 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), because the compounds are disclosed to be useful as pharmaceutical agents, and thus meet the criteria of industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/05794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 403/12; A61K 31/4155
US CL : 544/328; 546/275.4; 514/256, 341
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)
U.S. : 544/328; 546/275.4; 514/256, 341

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 practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,660731 B2 (BEBBINGTON et al) 09 December 2003 (09.12.2003), see entire document.	1-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 September 2005 (05.09.2005)	16 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Deepak Rao Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

~~321~~
319

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-097557- -00000-0000
Fec: 2006-09-27 17:33:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 321

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 67,628
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872307	04/09/2006	44,412,500.

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

C86 19125-891-012-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-097567- -00000-0000
Fec: 2006-09-27 17:33:35 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 441 PRESENTACION Folios: 124

320

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ( ) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Descripción de la invención.	( )	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: 27 de Sep 2006

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

321

Folio 323

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	06 97587
	Solicitud internacional	PCT/US2005/005794
	Fecha inicio fase nacional	27/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2448
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 31 ENE 2007

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

lerazo