

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-94112

54. TITULO

DERIVADOS DE 1 5-DIFENILPIRAZOL 3-SUSTITUIDO, UTILES COMO

MODULADORES DE CB₁

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4152, 31/4155;
A61P 25/00, 3/00.

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

59

PETITORIO

AS: 101.779



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094112- -00000-0000
Fec: 2006-08-19 18:22:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/VI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 171
Rad: 06-094112- -00000-0000
Fec: 2006-08-19 18:22:53 Dep. 9001 SECRETARIA AI
Tra. 103 CERTIFICACION
Eve: SIN EVENTO
Act 411 PRESENTACION Folios: 2

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

20/09/06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: Fax
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Leifeng CHENG, Eva-Lotta LINDSTEDT-ALSTERMARK, Anna Maria Persdotter BOIJE

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/GB2005/000534

Fecha 16-02-2005

Publicación Internacional No.

WO 2005/080343 A3

Fecha 01-09-2005

Título (54): DERIVADOS DE 1,5-DIFENILPIRAZOL 3-SUSTITUIDO, ÚTILES COMO MODULADORES DE CB₁

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/4152, 31/4155, A61P 25/00, 3/00.

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

GB

GB

(32) Fecha

20-02-2004

18-09-2004

(31) Número de Solicitud

0403779.2

0420780.9

9 Comprobante de pago No. 06-52,703

Fecha 18-09-2006

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

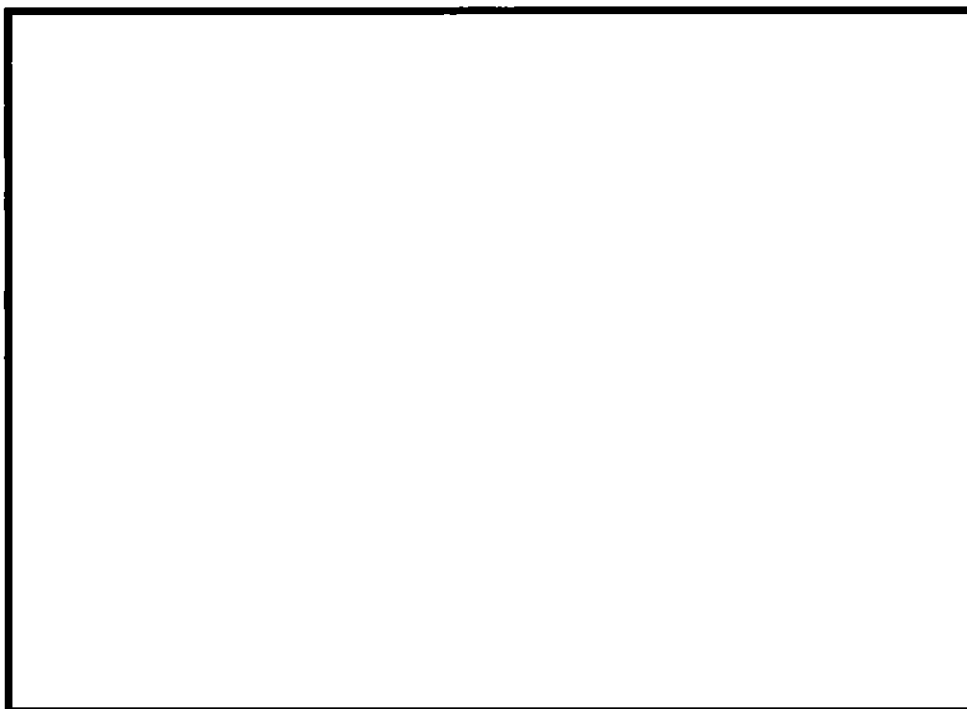
2020-F08 (01-11-15)

10

ANEXOS

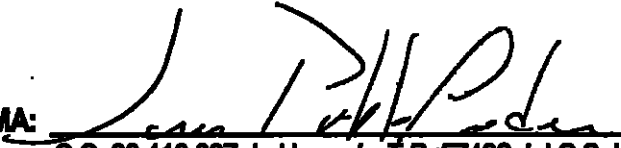
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ 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 acredita 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: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén P: 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

[Handwritten signature]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 08-094112- -00000-0000
 Fe: 2008-08-18 18:22:59 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEYH
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios: 171
 Rad: 06-094112- -00000-0000
 Fe: 2008-08-18 18:22:53 Dep. 9001 SECRETARIA AD-
 Tra. 103 CERTIFICACION
 Eve: SIN EVENTO
 Act 411 PRESENTACION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - \$2,703
 FECHA : JULIO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54971425	12/07/2008	13,940,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : *[Handwritten signature]*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080343 A3

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 231/14**,
409/12, 405/12, 401/12, A61K 31/4152, 31/4155, A61P
25/00, 3/00

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property,
S-151 85 Sodertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/000534

(22) International Filing Date:
16 February 2005 (16.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0403779.2 20 February 2004 (20.02.2004) GB
0420780.9 18 September 2004 (18.09.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **AS-
TRAZENECA AB** [SE/SE]; S-SE-151 85 Sodertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIM-
ITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHENG, Liefeng**
[GB/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Mol-
ndal (SE). **LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte**
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Mol-
ndal (SE). **BOLJE, Anna, Maria, Persdotter** [SE/SE];
AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI., 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, SI., 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, KI, 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, IL, 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).

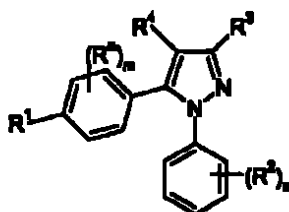
Published:

- 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:
12 January 2006

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

(54) Title: **3-SUBSTITUTED 1,5-DIPHENYLPYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS CB1 MODULATORS**



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



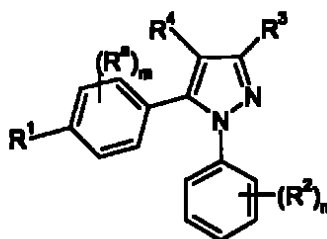
(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080343 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 231/00 (74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertalje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/GB2005/000534 (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, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 16 February 2005 (16.02.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0403779.2 20 February 2004 (20.02.2004) GB
0420780.9 18 September 2004 (18.09.2004) GB
- (71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Sodertalje (SE).
- (71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CHENG, Liefeng [GB/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE). LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotta [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE). BOLJE, Anna, Maria, Persdotter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE).
- (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).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THERAPEUTIC AGENTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

THERAPEUTIC AGENTS

Field of invention

The present invention relates to certain compounds of formula I, to processes for preparing
5 such compounds, to their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

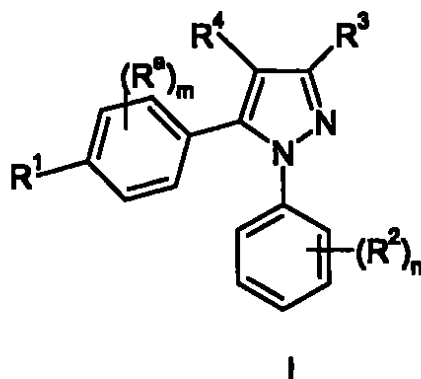
It is known that certain CB₁ modulators (known as antagonists or inverse agonists) are
10 useful in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders (WO01/70700 EP 658,546 and EP 656,354). However, there is a need for CB₁ modulators with improved physicochemical properties and/or DMPK properties and/or pharmacodynamic properties.

Pyrazoles having anti-inflammatory activity are disclosed in WO 95/15316, WO96/38418, WO97/11704, WO99/64415, EP 418 845 and WO2004050632. WO2004050632 discloses
15 1,1-dimethylethyl [2-[4-[3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate, 5-[4-(2-aminoethoxy)phenyl]-N-ethyl-1-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide, 1-[[5-[4-(2-aminoethoxy)phenyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]piperidine and 1,1-dimethylethyl [2-[4-[1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]-
20 carbamate. All compounds exemplified in WO2004050632 and salts thereof are excluded from the scope of the compound claims of the present invention.

1,5-Diarylpyrazole-3-carboxamide derivatives are disclosed as having CB₁ modulatory activity in US 5,624,941, WO01/29007, WO2004/052864, WO03/020217, US
2004/0119972, Journal of Medicinal Chemistry, 46(4), 642-645 2003, Bioorganic &
25 Medicinal Chemistry Letters, 14(10), 2393-2396 2004, Biochemical Pharmacology, 60(9), 1315-1323 2000, Journal of Medicinal Chemistry, 42(4), 769-776 1999 and U.S. Pat. Appl. Publ. US 2003199536.

Description of the invention

The invention relates to a compound of formula (I)



and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

- 5 R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more of the following i) fluoro
 ii) a group NR^eR^d in which R^e and R^d independently represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6}
 alkoxy carbonyl group provided that one of R^e and R^d is other than H or iii) a 1,3-
 dioxolan-2-yl group b) R^1 represents a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or
 more of the following i) fluoro ii) a group NR^eR^d in which R^e and R^d independently
 10 represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxy carbonyl group provided that one of R^e and R^d
 is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group c) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in
 which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups
 represented by Z , d) a group $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ or $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl
 group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl
 15 group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z e) a
 group of formula $(R^6)_3\text{Si}$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same
 or different or f) a group of formula $R^b\text{O}(\text{CO})\text{O}$ in which R^b represents a C_{1-6} alkyl group
 optionally substituted by one or more fluoro;
 R^a represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group;
 20 m is 0, 1, 2 or 3;
 R^2 represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo
 n is 0, 1, 2 or 3;
 R^3 represents
 a) a group $\text{X-Y-NR}^7\text{R}^8$
 25 in which X is CO or SO_2 ,
 Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group;

and R⁷ and R⁸ independently represent :

a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a C₃₋₁₅cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a (C₃₋₁₅cycloalkyl)C₁₋₃alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups

5 represented by W;

a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups represented by Z;

10 a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

a group -(CH₂)_tHet in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₅alkyl group, a
15 C₁₋₃alkoxy group or halo wherein the alkyl and alkoxy group are optionally independently substituted by one of more fluoro;

or R⁷ represents H and R⁸ is as defined above;

or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a
20 saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro or benzyl;

or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl,
25 each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z;

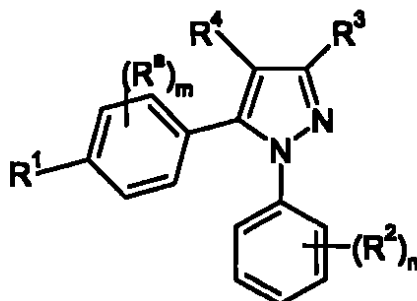
R⁴ represents H, halo, hydroxy, cyano, a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group or a C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

Z represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro,
30 amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl and acetyl; and

W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, a C₁₋₆alkoxycarbonyl group or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl;

but excluding 1,1-dimethylethyl [2-[4-[3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate and 1,1-dimethylethyl [2-[4-[1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate.

In one embodiment the invention relates to a compound of formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

R¹ represents a) a C₁₋₃alkoxy group substituted by one or more fluoro or C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro b) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups

represented by Z, c) a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z d) a group of formula (R⁶)₃Si in which R⁶ represents a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different or e) a group of formula R^bO(CO)O in which R^b represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^a represents halo, a C₁₋₃alkyl group or a C₁₋₃alkoxy group

m is 0, 1, 2 or 3;

R² represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo

n is 0, 1, 2 or 3;

R³ represents

a) a group X-Y-NR⁷R⁸

in which X is CO or SO₂,

Y is absent or represents NH optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group;

and R⁷ and R⁸ independently represent :

a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

5 a C₃₋₁₅cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

an optionally substituted (C₃₋₁₅cycloalkyl)C₁₋₃alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

10 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups represented by Z;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

15 a group -(CH₂)_tHet in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group or halo;

or R⁷ represents H and R⁸ is as defined above;

20 or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro or benzyl;

25 or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z;

R⁴ represents H, halo, hydroxy, cyano, a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group or a C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

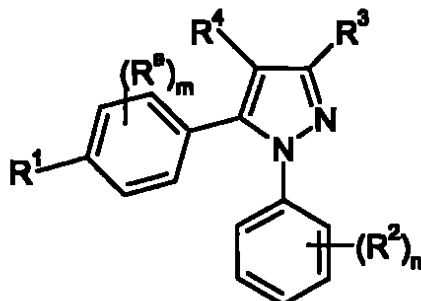
30 Z represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro,

amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl and acetyl; and

W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, a C₁₋₆alkoxycarbonyl group or a heterocyclic amine selected from

morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl.

In another embodiment the invention relates to a compound of formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

R¹ represents a) a C₁₋₃alkoxy group substituted by one or more fluoro or C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro b) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z or d) a group of formula (R⁶)₃Si in which R⁶ represents a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different;

R⁴ represents halo, a C₁₋₃alkyl group or a C₁₋₃alkoxy group

m is 0, 1, 2 or 3;

R² represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo
n is 0, 1, 2 or 3;

R³ represents

a) a group X-Y-NR⁷R⁸

in which X is CO or SO₂,

Y is absent or represents NH optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group;
and R⁷ and R⁸ independently represent :

- a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
- a C₃₋₁₅cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
- an optionally substituted (C₃₋₁₅cycloalkyl)C₁₋₃alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
- 5 a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups represented by Z;
- a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic
- 10 group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;
- a group -(CH₂)_tHet in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group or halo;
- 15 or R⁷ represents H and R⁸ is as defined above;
- or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups,
- 20 hydroxy, fluoro or benzyl;
- or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z;
- R⁴ represents H, a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group or a C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylene group
- 25 which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;
- Z represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy,
- 30 cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl and acetyl; and
- W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperdinyl or



13

piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl.

In particular groups of compounds of formula I described in the three embodiments above, R³ represents a group as described in paragraph a) above. In further particular groups of compounds of these three embodiments above in which R³ represents a group as described in paragraph a) above, compounds in which R³ represents *N, N*-diC₁₋₆alkylcarbamoyl or R³ represents a group X-Y-NR⁷R⁸ in which X is CO, Y is absent and R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro or benzyl; are excluded. In still further particular groups of compounds of formula I described in the first three embodiments above, R³ represents piperidin-1-ylcarbamoyl.

It will be understood that where a substituent Z is present in more than one group that these substituents are independently selected and may be the same or different. The same is true for W. Similarly when m is 2 or 3 then the groups R^a are independently selected so that they may be the same or different and similarly when n is 2 or 3 then the groups R² are independently selected so that they may be the same or different.

The term C₃₋₁₃cycloalkyl includes monocyclic, bicyclic, tricyclic and spiro systems for example, cyclopentyl, cyclohexyl and adamantyl.

The term heteroaryl means an aromatic 5-, 6-, or 7-membered monocyclic ring or a 9- or 10-membered bicyclic ring, with up to five ring heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Suitable aromatic heteroaryl groups include, for example furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl. Preferably furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazenyl and more preferably pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl or pyridyl.

Suitable saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur include, for example tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2,3-dihydro-1,3-thiazolyl, 1,3-thiazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1-oxotetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl, preferably tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, more preferably tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, piperidino, piperidin-4-yl or piperazin-1-yl.

- 10 Suitable groups in which R^1 represents a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro include methanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, n-butylsulfonyloxy, 3-methylbutane-1-sulfonyloxy, 3,3-dimethylbutane-1-sulfonyloxy, fluoromethylsulfonyloxy, difluoromethylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, mono, di or tri
- 15 (fluoroethyl)sulfonyloxy, 3,3,3-trifluoropropyl-1-sulfonyloxy, or 4,4,4-trifluorobutyl-1-sulfonyloxy,

- Suitable groups in which R^1 represents a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more fluoro or C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro include butoxy, pentyloxy, hexyloxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy,
- 20 4,4,4-trifluorobutoxy, 5,5,5-trifluoropentyloxy and 6,6,6-trifluorohexyloxy.

Suitable groups in which R^1 represents a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z include phenylsulfonyloxy, thienylsulfonyloxy or pyridylsulfonyloxy optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z.

- 25 In a particular group of compounds of formula I, R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more of the following i) fluoro ii) a group NR^eR^d in which R^e and R^d independently represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxycarbonyl group provided that one of R^e and R^d is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group b) R^1 represents a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more of the following i) fluoro ii) a group
- 30 NR^eR^d in which R^e and R^d independently represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxycarbonyl group provided that one of R^e and R^d is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group c) a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group

optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z d) a group of formula $R^bO(CO)O$ in which R^b represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

3 R^a represents halo;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^2 represents halo;

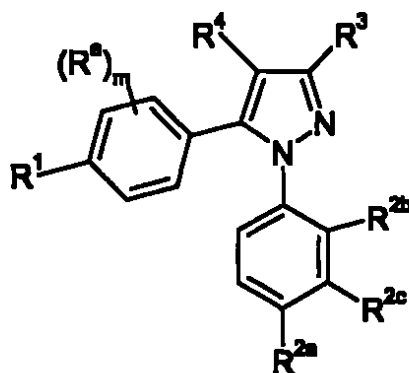
n is 0, 1, 2 or 3;

R^3 represents a group $CONR^7R^8$ in which R^7 represents H and R^8 represents a C_3 -

10 $cycloalkyl$ group optionally substituted by a group represented by W or R^8 represents a group $-(CH_2)_t$ Het in which t is 0 and Het represents pyridyl optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-6} alkyl group optionally independently substituted by one or more fluoro; or R^3 represents a group $CONHNR^7R^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino or morpholino; and

15 R^4 represents H, halo or a C_{1-6} alkyl group which is optionally substituted by one or more fluoro; Z represents halo; and W represents a C_{1-6} alkoxycarbonyl group.

A particular group of compounds of formula I is represented by formula IA



IA

in which R^1 is

20 a) a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group of formula $phenyl(CH_2)_pO-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group $R^5S(O)_2O$ or $R^5S(O)_2NH$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by

25 Z wherein Z is as previously defined d) a group of formula $(R^6)_3Si$ in which R^6 represents

a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different or e) a group of formula R^bO(CO)O in which R^b represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^a represents halo and m is 0, 1 or 2;

R^{2a} represents chloro;

5 R^{2b} represents chloro;

R^{2c} represents H or fluoro;

R³ represents a group CONHNR⁷R⁸ in which NR⁷R⁸ represents piperidino or morpholino or R³ represents a group CONHR⁸ in which R⁸ represents a C₃₋₇cycloalkyl group optionally substituted by a C₁₋₆alkoxycarbonyl group or R⁸ represents an optionally substituted

10 pyridyl; and

R⁴ represents H, a C₁₋₃alkyl group or halo.

A particular group of compounds of formula I is represented by formula IA in which R¹ is a) a C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2

15 or 3 groups represented by Z, c) a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by

Z d) a group of formula (R⁶)₃Si in which R⁶ represents a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different or e) a group of formula R^bO(CO)O in which R^b represents a C₁₋

20 ₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^a represents halo and m is 0, 1 or 2;

R^{2a} represents chloro;

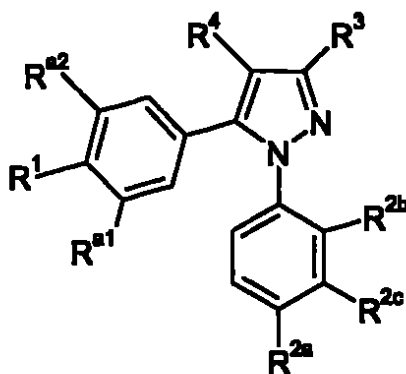
R^{2b} represents chloro;

R^{2c} represents H;

25 R³ represents a group CONHNR⁷R⁸ in which NR⁷R⁸ represents piperidino or morpholino or R³ represents a group CONHR⁸ in which R⁸ represents a C₃₋₇cycloalkyl group optionally substituted by a C₁₋₆alkoxycarbonyl group; and

R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group or halo.

A further particular group of compounds of formula I is represented by formula IB



IB

in which R¹ is

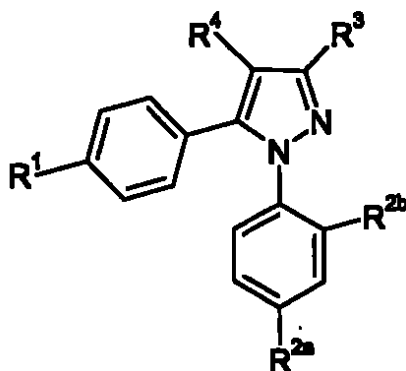
- a) a C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z or d) a group of formula (R⁶)₃Si in which R⁶ represents a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different;
- 10 R⁴¹ represents halo or H;
 R⁴² represents halo or H;
 R^{2a} represents chloro;
 R^{2b} represents chloro;
 R^{2c} represents halo or H;
- 15 R³ represents a group CONHN⁷R⁸ in which N⁷R⁸ represents piperidino; and
 R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group.

In one particular group of compounds of formula I, formula IA or formula IB, R¹ represents a C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro.

- In a further particular group of compounds of formula I, formula IA or formula IB, R¹ represents a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents a heteroaryl group optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z. In a yet further group R¹ represents a group R⁵S(O)₂O in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro.
- 20

In a still further particular group of compounds of formula I, formula IA or formula IB, R^1 represents a group of formula $(R^6)_3Si$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same or different.

A particular group of compounds of formula I is represented by formula IC



IC

in which R^1 is

a) a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group $R^5S(O)_2O$

in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

R^3 represents a group $CONHN(R^7)R^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino or morpholino; and

R^4 represents a C_{1-3} alkyl group or halo.

In a particular group of compounds of formula IC, R^1 is a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group substituted by one or more fluoro. More particularly R^1 is a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{3-6} alkyl group substituted by one or more fluoro.

Further values of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 in compounds of formula I, formula IA, formula IB, or formula IC now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R^1 represents 4,4,4-trifluorobutoxy, n-butylsulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, 4,4,4-trifluorobutyl-1-sulfonyloxy, 3,3,3-trifluoropropyl-1-sulfonyloxy, propoxycarbonyloxy, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy, N-ethyl-2-aminoethoxy, N-tert-butoxycarbonyl-N-ethyl-2-

aminoethoxy, 3-methylbutane-1-sulfonyloxy, 3,3-dimethylbutane-1-sulfonyloxy, 5-chloro-2-thienylsulfonyloxy, 2-thienylsulfonyloxy or 3-pyridylsulfonyloxy.

R¹ represents a C₄₋₆alkoxy group substituted by one or more fluoro. R¹ represents 4,4,4-trifluorobutoxy, n-butylsulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, 4,4,4-trifluorobutyl-1-sulfonyloxy, 3,3,3-trifluoropropyl-1-sulfonyloxy, propoxycarbonyloxy, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy, *N*-ethyl-2-aminoethoxy, or *N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-ethyl-2-aminoethoxy.

R¹ represents 4,4,4-trifluorobutoxy, n-butylsulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, 4,4,4-trifluorobutyl-1-sulfonyloxy, 3,3,3-trifluoropropyl-1-sulfonyloxy or propoxycarbonyloxy.

R¹ represents 4,4,4-trifluorobutoxy, n-butylsulfonyloxy or n-propylsulfonyloxy.

10 R² represents chloro or fluoro and n is 2 or 3.

R³ represents *N*-(piperidin-1-yl)carbamoyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino} carbonyl, morpholin-4-ylcarbamoyl or *N*-(1-methoxycarbonyl-1-cyclopentyl)carbamoyl.

R⁴ represents C₁₋₄alkyl or halo. R⁴ represents methyl or bromo.

15 m is 0 or when m is 1 or 2 Rⁿ represents fluoro.

In a further particular group of compounds of formula I, formula IA, formula IB, or formula IC or any embodiments thereof, R³ represents *N*-(piperidin-1-yl)carbamoyl.

"Pharmaceutically acceptable salt", where such salts are possible, includes both pharmaceutically acceptable acid and base addition salts. A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of Formula I which is sufficiently basic, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example a salt of a compound of Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a sodium, calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all stereo and optical isomers and racemates thereof as well as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, where such isomers and enantiomers exist, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof such as for instance hydrates. Isomers may be separated using conventional techniques, e.g.

chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention. All tautomers, where possible, are included within the scope of the invention. The present invention also encompasses compounds containing one or more isotopes for example ^{14}C , ^{11}C or ^{19}F and their use as isotopically labelled compounds for pharmacological and metabolic studies.

The present invention also encompasses prodrugs of a compound of formula I that is compounds which are converted into a compound of formula I in vivo.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkyl" denotes either a straight or branched alkyl group. Examples of said alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, *tert*-pentyl, hexyl and isohexyl. Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and tertiary butyl.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkoxy" denotes a group O-alkyl, wherein alkyl is as defined above.

Unless otherwise stated or indicated, the term "halogen" shall mean fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Specific compounds of the invention are one or more of the following:

butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester;

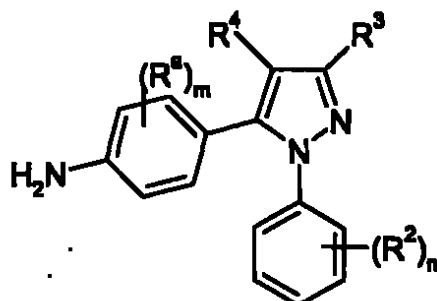
propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 5 propane-1-sulfonic acid-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[4-bromo-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 10 methyl 1-[[[1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-{4[(propylsulfonyl)oxy]phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino]cyclopentanecarboxylate;
- carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidine-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-phenyl ester propyl ester;
- 15 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl thiophene-2-sulfonate;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate;
- tert*-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate;
- 20 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(ethylamino)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;
- 25 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate;
- 4-[1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate;
- 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-
- 30 1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-3-fluorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester; and

5-chloro-thiophene-2-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

Methods of preparation

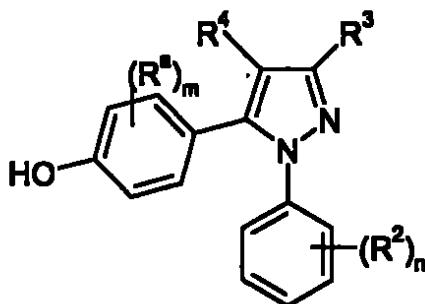
- 5 Compounds of formula I in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as previously defined and R^1 represents a group $R^5S(O)_2NH$ may be prepared by reacting a compound of formula II



II

- in which R^6 , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as previously defined with a sulphonating agent of
10 formula R^5SO_2L in which R^5 is as previously defined and L represents a leaving group,
for example chloro, in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of a
base, for example triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

- Compounds of formula I in which R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one
or more fluoro or C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro or b) a
15 group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally
substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , or c) a group $R^5S(O)_2O$ may be prepared
by reacting a compound of formula III



III

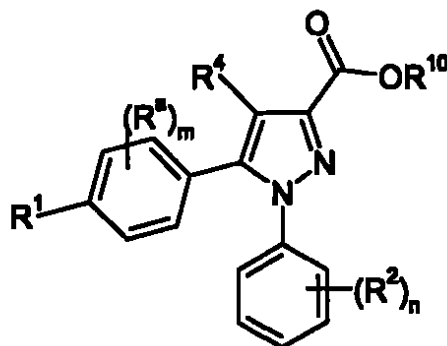
in which R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as previously defined with either

a) an alkylating agent of formula R^9X in which R^9 represents a C_{1-3} alkyl group substituted by one or more fluoro or C_{4-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro and X represents a leaving group, for example chloro, bromo or iodo, in an inert solvent, for example acetone, in the presence of a base, for example potassium carbonate, at a temperature in the range of -25°C to 150°C ; or

b) an alkylating agent of formula R^9X in which R^9 represents a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , and X represents a leaving group, for example chloro, bromo or iodo, in an inert solvent, for example acetone, in the presence of a base, for example potassium carbonate, at a temperature in the range of -25°C to 150°C ; or

c) a sulphonating agent of formula $R^5\text{SO}_2\text{L}$ in which R^5 is as previously defined and L represents a leaving group, for example chloro, in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of a base, for example triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C ; respectively.

Compounds of formula I in which R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m and n are as previously defined and R^3 represents a group $X-Y-\text{NR}^7\text{R}^8$ in which X is CO , Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group and R^7 and R^8 are as previously defined may also be prepared by reacting a compound of formula IV



IV

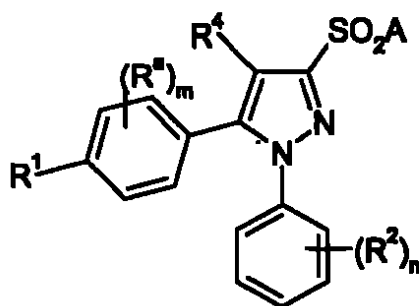
in which R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m and n are as previously defined and R^{10} represents a C_{1-6} alkyl group with a compound of formula V



V

in which Y, R⁷ and R⁸ are as previously defined or a salt thereof in an inert solvent, for example toluene, in the presence of a Lewis acid, for example trimethylaluminium, at a temperature in the range of -25°C to 150°C;

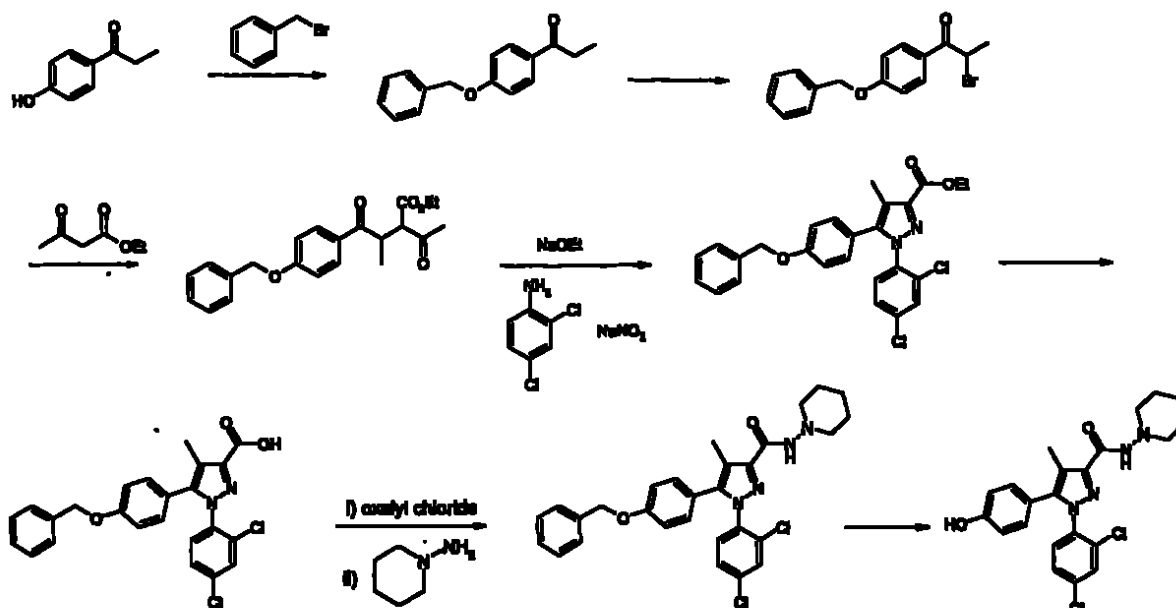
Compounds of formula I R³ represents a group X-Y-NR⁷R⁸ in which X is SO₂, Y is absent or represents NH optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group and R⁷ and R⁸ are as previously defined may also be prepared by reacting a compound of formula VI



VI

in which R⁸, R¹, R², R⁴, m and n are as previously defined and A represents a leaving group, for example halo eg chloro, with a compound of formula V in which Y, R⁷ and R⁸ are as previously defined or a salt thereof in an inert solvent, for example THF or dichloromethane in the presence of a base, for example potassium carbonate, triethylamine or pyridine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

Compounds of formula III, IV and VI may be prepared by methods analogous to the following method.



Certain intermediate compounds are believed to be novel and form part of the present invention. It will be appreciated by those skilled in the art that during the reaction sequence certain functional groups will require protection followed by deprotection at an appropriate stage see "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts.

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient or a pharmaceutically acceptable addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in the therapeutic treatment of humans are about 0.001-10 mg/kg body weight, preferably 0.01-1 mg/kg body weight. Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg and 250mg.

According to a further aspect of the invention there is also provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically

acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention of weight gain (e.g., medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items), for the treatment of psychiatric disorders such as psychotic and/or mood disorders, schizophrenia and schizo-affective disorder, bipolar disorders, anxiety, 10 anxio-depressive disorders, depression, mania, obsessive-compulsive disorders, impulse control disorders (e.g., Gilles de la Tourette's syndrome), attention disorders like ADD/ADHD, stress, and neurological disorders such as dementia and cognitive and/or memory dysfunction (e.g., amnesia, Alzheimer's disease, Pick's dementia, dementia of 15 ageing, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild dementia of ageing), neurological and/or neurodegenerative disorders (e.g. Multiple Sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease), demyelination-related disorders, neuroinflammatory disorders (e.g., Guillain-Barre syndrome).

20 The compounds are also potentially useful for the prevention or treatment of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or 25 anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

The compounds are also potentially useful for the prevention or treatment of neurological 30 dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g.,

26

disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic chock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricacidemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

The compounds are also potentially useful as agents in treatment of dermatological disorders, cancers (e.g. colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, bile duct), craniopharyngioma, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome, Frohlich's syndrome, glaucoma, infectious diseases, urinary tract disorders and inflammatory disorders (e.g. arthritis deformans, inflammation, inflammatory sequelae of viral encephalitis, osteoarthritis) and orthopedic disorders. The compounds are also potentially useful as agents in treatment of (esophageal) achalasia.

In another aspect the present invention provides a compound of formula I as previously defined for use as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention of weight gain (e.g., medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items), for the treatment of psychiatric disorders such as psychotic and/or mood disorders, schizophrenia and schizo-affective disorder, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, mania, obsessive-compulsive disorders, impulse control disorders (e.g., Gilles de la Tourette's syndrome), attention disorders like ADD/ADHD, stress, and neurological disorders such as dementia and cognitive and/or memory dysfunction (e.g., amnesia, Alzheimer's disease, Pick's dementia, dementia of ageing, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild dementia of ageing), neurological and/or neurodegenerative disorders (e.g. Multiple Sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease), demyelination-related disorders, neuroinflammatory disorders (e.g., Guillain-Barré syndrome).

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g.,

disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of immune,

5 cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic chock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricacidemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of dermatological disorders, cancers (e.g. colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, bile duct), craniopharyngioma, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome, 30 Frohlich's syndrome, glaucoma, infectious diseases, urinary tract disorders and inflammatory disorders (e.g. arthritis deformans, inflammation, inflammatory sequelae of viral encephalitis, osteoarthritis) and orthopedic disorders.

37

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention of weight gain (e.g., medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items), for the treatment of psychiatric disorders such as psychotic and/or mood disorders, schizophrenia and schizo-affective disorder, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, mania, obsessive-compulsive disorders, impulse control disorders (e.g., Gilles de la Tourette's syndrome), attention disorders like ADD/ADHD, stress, and neurological disorders such as dementia and cognitive and/or memory dysfunction (e.g., amnesia, Alzheimer's disease, Pick's dementia, dementia of ageing, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild dementia of ageing), neurological and/or neurodegenerative disorders (e.g. Multiple Sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease), demyelination-related disorders, neuroinflammatory disorders (e.g., Guillain-Barré syndrome).

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy,

24

migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g., disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need

5 thereof for the prophylaxis or treatment of immune, cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic chock,
10 stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricacidemia, impaired glucose tolerance,
15 impaired fasting glucose, insulin resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy,
20 polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutiam in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease,
25 cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of dermatological disorders, cancers (e.g. colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, bile duct),
30 craniopharyngioma, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome, Frohlich's syndrome, glaucoma, infectious diseases, urinary tract disorders and inflammatory disorders (e.g.

7X

arthritis deformans, inflammation, inflammatory sequelae of viral encephalitis, osteoarthritis) and orthopedic disorders..

The compounds of the present invention are particularly suitable for the treatment of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention or reversal of weight gain (e.g., rebound, medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items).

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea). The compounds are also potentially useful as agents in treatment of extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms. The compounds may also eliminate the increase in weight that normally accompanies the cessation of smoking.

In another aspect the present invention provides a compound of formula I as previously defined for use as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases

related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea), and extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms.

- 5 In a still further aspect the present invention provides a method of treating obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia,
- 10 neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea), and extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine,
- 15 opiates, etc) withdrawal symptoms comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof.

The compounds of the present invention are particularly suitable for the treatment of obesity, e.g. by reduction of appetite and body weight, maintenance of weight reduction and prevention of rebound.

- 20 The compounds of the present invention may also be used to prevent or reverse medication-induced weight gain, e.g. weight gain caused by antipsychotic (neuroleptic) treatment(s). The compounds of the present invention may also be used to prevent or reverse weight gain associated with smoking cessation

Combination Therapy

- 25 The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of obesity such as other anti-obesity drugs, that affect energy expenditure, glycolysis, gluconeogenesis, glucogenolysis, lipolysis, lipogenesis, fat absorption, fat storage, fat excretion, hunger and/or satiety and/or craving mechanisms, appetite/motivation, food intake, or G-I motility.
- 30 The compounds of the invention may further be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes, sleep apnea, asthma, heart disorders,

37

atherosclerosis, macro and micro vascular diseases, liver steatosis, cancer, joint disorders, and gallbladder disorders. For example, a compound of the present invention may be used in combination with a another therapeutic agent that lowers blood pressure or that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

The compounds of the invention may be used alongside other therapies for the treatment of obesity and its associated complications the metabolic syndrome and type 2 diabetes, these include biguanide drugs, insulin (synthetic insulin analogues) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors).

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in association with a PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art.

In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea. The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor). The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid binding resin.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid sequestering agent, for example colestipol or cholestyramine or cholestagel.

- According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a
- 5 compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:
- a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor;
 - 10 a cholesterol absorption antagonist;
 - a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor ;
 - a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;
 - a phytosterol compound ;
 - probucol;
 - 15 an anti-coagulant;
 - an omega-3 fatty acid ;
 - another anti-obesity compound for example sibutramine, phentermine, orlistat, bupropion, ephedrine, thyroxine;
 - an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE)
 - 20 inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;
 - a melanin concentrating hormone (MCH) modulator;
 - 25 an NPY receptor modulator;
 - an orexin receptor modulator;
 - a phosphoinositide-dependent protein kinase (PDK) modulator; or
 - modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, GR, ERR α , β , PPAR α , β , γ and ROR α ;
 - 30 a monoamine transmission-modulating agent, for example a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), a noradrenaline reuptake inhibitor (NARI), a noradrenaline-serotonin reuptake inhibitor (SNRI), a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), a tricyclic

31

antidepressive agent (TCA), a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA);

an antipsychotic agent for example olanzapine and clozapine;

a serotonin receptor modulator;

5 a leptin/leptin receptor modulator;

a ghrelin/ghrelin receptor modulator;

a DPP-IV inhibitor;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-

10 blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a

compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous,

15 sequential or separate administration of very low calorie diets (VLCD) or low-calorie diets (LCD).

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment of obesity and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective

20 amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

25 Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of

30 the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a first unit dosage form;
- b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of obesity and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt,

solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man. According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment. Furthermore, a compound of the invention may also be combined with therapeutic agents that are useful in the treatment of disorders or conditions associated with obesity (such as type II diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and some cancers) and psychiatric and neurological conditions.

It will be understood that there are medically accepted definitions of obesity and being overweight. A patient may be identified by, for example, measuring body mass index (BMI), which is calculated by dividing weight in kilograms by height in metres squared, and comparing the result with the definitions.

Pharmacological Activity

Compounds of the present invention are active against the receptor product of the CB1 gene. The affinity of the compounds of the invention for central cannabinoid receptors is demonstrable in methods described in Devane et al, Molecular Pharmacology, 1988, 34,605 or those described in WO01/70700 or EP 656354. Alternatively the assay may be performed as follows.

10µg of membranes prepared from cells stably transfected with the CB1 gene were suspended in 200µl of 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA and 100µM GDP. To this was added an EC80 concentration of agonist (CP55940), the required concentration of test compound and 0.1µCi [³⁵S]-GTPγS.

The reaction was allowed to proceed at 30°C for 45 min. Samples were then transferred on to GF/B filters using a cell harvester and washed with wash buffer (50mM Tris (pH 7.4),

5mM MgCl₂, 50mM NaCl). Filters were then covered with scintillant and counted for the amount of [³⁵S]-GTPγS retained by the filter.

Activity is measured in the absence of all ligands (minimum activity) or in the presence of an EC80 concentration of CP55940 (maximum activity). These activities are set as 0% and 100% activity respectively. At various concentrations of novel ligand, activity is calculated as a percentage of the maximum activity and plotted. The data are fitted using the equation $y=A+((B-A)/1+((C/x)^{DD}))$ and the IC50 value determined as the concentration required to give half maximal inhibition of GTPγS binding under the conditions used.

10 The compounds of the present invention are active at the CB1 receptor (IC50 <1 micromolar). Most preferred compounds have IC50 <200 nanomolar. For example the IC50 of Example 10 is 6.0nM and Example 11 is 6.4nM.

The compounds of the invention are believed to be selective CB1 antagonists or inverse agonists. The potency, selectivity profile and side effect propensity may limit the clinical usefulness of hitherto known compounds with alleged CB1 antagonistic/inverse agonistic properties. In this regard, preclinical evaluation of compounds of the present invention in models of gastrointestinal and/or cardiovascular function indicates that they offer significant advantages compared to representative reference CB1 antagonist/inverse agonist agents.

20 The compounds of the present invention may provide additional benefits in terms of potency, selectivity profile, bioavailability, half-life in plasma, blood brain permeability, plasma protein binding (for example higher free fraction of drug) or solubility compared to representative reference CB1 antagonists/inverse agonist agents.

The utility of the compounds of the present invention in the treatment of obesity and related conditions is demonstrated by a decrease in body weight in cafeteria diet-induced obese mice. Female C57Bl/6J mice were given ad libitum access to calorie-dense 'cafeteria' diet (soft chocolate/cocoa-type pastry, chocolate, fatty cheese and nougat) and standard lab chow for 8-10weeks. Compounds to be tested were then administered systemically (iv, ip, sc or po) once daily for a minimum of 5 days, and the body weights of the mice monitored on a daily basis. Simultaneous assessment of adiposity was carried by means of DEXA imaging at baseline and termination of the study. Blood sampling was also carried out to assay changes in obesity-related plasma markers.

ExamplesAbbreviations

	AcOH	acetic acid
	DCM	dichloromethane
5	DMF	dimethylformamide
	DEA	diethylamine
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
	DMAP	4-dimethylaminopyridine
	EtOAc	ethyl acetate
10	Et ₃ N	triethylamine
	Ex or EX	Example
	LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
	MeOH	methanol
	MeCN	acetonitrile
15	rt or RT	room temperature
	TEA	triethylamine
	THF	tetrahydrofuran
	t	triplet
	s	singlet
20	d	doublet
	q	quartet
	qvint	quintet
	m	multiplet
	br	broad
25	bs	broad singlet
	dm	doublet of multiplet
	bt	broad triplet
	dd	doublet of doublet

General Experimental Procedures

30 Mass spectra were recorded on either a Micromass ZQ single quadrupole or a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer both equipped with a pneumatically assisted electrospray interface (LC-MS). ¹H NMR measurements were performed on either a

Varian Mercury 300 or a Varian Inova 500, operating at ^1H frequencies of 300 and 500 MHz respectively. Chemical shifts are given in ppm with CDCl_3 as internal standard. CDCl_3 is used as the solvent for NMR unless otherwise stated. Purification was performed on a semipreparative HPLC (High Performance Liquid Chromatography) with a mass triggered fraction collector, Shimadzu QP 8000 single quadrupole mass spectrometer

equipped with 19 x 100 mm C8 column. The mobile phase used was, if nothing else is stated, acetonitrile and buffer (0.1 M ammonium acetate:acetonitrile 95:5). For isolation of isomers, a Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.) column was used. Heptane:ethyl acetate:DEA 95:5:0.1 was used as mobile phase (1 ml/min). Fraction collection was guided using a UV-detector (330 nm).

Typical HPLC-parameters for purity analysis:

HPLC-system: Agilent 1100

Column: Zorbax Eclipse XDB-C8 150x4.6 mm

Time of analysis: 15 min

Flow: 1.5 ml/min

Mobilphase: A: water, 5% MeOH

B: MeOH

Temperature: 40 °C

Detector: Uv 240nm

Examples of the Invention

Example 1

Step A 1-(4-Benzyloxyphenyl)propan-1-one

4-Hydroxypropiophenone (15.0 g, 0.10 mol) was dissolved in acetone (200 ml) together with potassium carbonate (13.8 g, 0.10 mol). Benzyl bromide (17.1 g, 0.10 mol) was added and the reaction mixture heated at reflux overnight. After cooling to room temperature the mixture was filtered and concentrated on the rotary evaporator to afford 24.0 g (100%) of the title compound as a white solid

Step B 1-(4-Benzyloxyphenyl)-2-bromopropan-1-one

1-(4-Benzyloxyphenyl)propan-1-one (4.80 g, 20.0 mmol) was suspended in acetic acid (25 ml) and cooled to 0 °C. Bromine (3.20 g, 20.0 mmol) was added dropwise and the reaction mixture stirred two hours at room temperature at which point the reaction mixture was a

clear, yellow solution. After cooling, water (100 ml) was added and the product extracted with ether (2 x 100 ml). The combined organic extracts were washed with water, sodium hydrogen carbonate and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated leaving the title compound as a pale yellow solid (6.17 g, 97%).

5 **Step C 2-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-oxo-butyric acid ethyl ester**

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.53 g, 23.0 mmol) in 30 ml abs. ethanol. To this solution was added ethyl acetoacetate (3.00 g, 23.0 mmol) at 0 °C. After 30 min. this solution was added to a solution of 1-(4-benzyloxyphenyl)-2-bromopropan-1-one (6.17 g, 19.0 mmol) in ethanol : toluene (30 : 15 ml) and the reaction mixture
10 stirred overnight. Acidic work-up with 1 M HCl, extraction with ethyl acetate (3 x), washing with brine, drying (Na_2SO_4); filtering and evaporation left a crude product purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 95 : 5 – 70 : 30) affording 5.18 g of the title compound as a pale yellow oil.

15 **Step D 5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid**

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.19 g, 8.26 mmol) in 20 ml abs. ethanol. To this solution was added 2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-3-oxobutyric acid ethyl ester (2.13 g, 6.00 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 min. A previously prepared solution of 2,4-dichlorophenyldiazonium chloride (prepared from 2,4-dichloroaniline (1.19 g, 7.30 mmol) in 3 ml 24% HCl and
20 sodium nitrite (0.52 g, 7.50 mmol) in 3 ml water at 0 °C) was added in 5 portions keeping the temperature below 5 °C. After stirring at room temperature for 2.5 hours water was added, and the product extracted with EtOAc (3 x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The residue was dissolved in ethanol (40 ml) and
25 sodium hydroxide (0.80 g, 20.0 mmol) in 10 ml of water was added. After 2 hours boiling under reflux the reaction mixture was cooled, acidified with HCl and the product extracted with EtOAc (3 x). After washing, drying (Na_2SO_4), filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 70:30 – 50:50) affording 1.84 g (68%) of the title compound as a pale yellow solid.

Step E 5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1.84 g, 4.07 mmol) was suspended in dichloromethane and a few drops of DMF added followed by the addition of oxalyl chloride (1.03 g, 8.14 mmol). The reaction mixture was refluxed for two hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed and the crude acid chloride redissolved in dichloromethane and cooled to 0 °C. Triethylamine (1.15 ml, 8.20 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (0.5 ml, 4.50 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. Water was added and the product extracted with dichloromethane (3 x). The combined extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 80 : 20 – 70 : 30) afforded 1.13 g (52%) of the title compound as a solid.

Step F 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide

5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (1.00 g, 1.87 mmol) was dissolved in 25 ml of abs. ethanol together with 100 mg of palladium on charcoal (10% Pd). The reaction was hydrogenated with a balloon overnight. Filtration, concentration and flash chromatography (hexane : EtOAc 50 : 50 – EtOAc) afforded 0.83 g (100%) of the title compound as a solid.

Step G Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide (222 mg, 0.50 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 ml) and triethylamine (0.07 ml, 0.50 mmol) was added. Propanesulfonyl chloride (71 mg, 0.50 mmol) was added at 0 °C, the cooling bath removed and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. Water was added and the product was extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 70 : 30 – 50 : 50) afforded a product that was recrystallised from hexane : EtOAc to give 135 mg (49%) of the title compound as a white solid m.p. 190 °C.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.66 (1H, broad s), 7.44-7.17 (7 H, m), 3.25 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m), 1.17 (3H, t)

MS m/z 573 (M+Na)

Example 2**1-(2,4-Dichlorophenyl)-4-methyl-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide**

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide from Ex 1, Step F (250 mg, 0.56 mmol) was dissolved in acetone (10 ml) and potassium carbonate (77 mg, 0.56 mmol) was added followed by 1-iodo-4,4,4-trifluorobutane (140 mg, 0.56 mmol). The reaction mixture was boiled under reflux overnight, concentrated and purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 70 : 30 – 60 : 40) afforded 130 mg (42%) of a white solid that was triturated with hexane : EtOAc 95 : 5 and filtered.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.63 (1H, broad s), 7.43 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.85-6.78 (2H, m), 4.05 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.40-2.19 (5H, s and m), 2.15-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m)

MS m/z 577 (M+Na). HPLC: 98.4%

Example 3**Butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester**

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide, prepared as in Ex 1, Step F (350 mg, 0.78 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 ml) and triethylamine (0.11 ml, 0.78 mmol) was added. Butanesulfonyl chloride (0.12 g, 0.78 mmol) was added at 0 °C, the cooling bath removed and the reaction stirred at room temperature overnight. Water was added, the product extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 70 : 30 – 50 : 50) afforded a product that was recrystallised from hexane : EtOAc to give 200 mg (45%) of the the title compound as a solid.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.48-7.19 (8H, m), 3.29 (2H, m), 2.96 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.64-1.50 (4 H, m), 1.02 (3H, t)

Example 4**Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester****Step A 5-(4-Benzoyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide**

To a solution of 5-(4-benzoyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, prepared as in Ex 1, Step D (1.18 g, 2.6 mmol) in 25 ml CH₂Cl₂ was added 2 drops of DMF followed by oxalyl chloride (0.44 ml, 5.2 mmol). The mixture was boiled under reflux for 2 hours, cooled to room temperature and evaporated to dryness. The residue was dissolved in 25 ml CH₂Cl₂ and cooled to 0°C. Triethylamine (0.73 ml, 5.2 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (0.28 ml, 2.9 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Water (100 ml) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2, EtOAc) afforded 215 mg (15%) of the title compound as a white solid.

Step B 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide

5-(4-Benzoyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide (215 mg, 0.40 mmol) was dissolved in 20 ml CH₂Cl₂ and cooled to 0°C. Boron tribromide (78 µl, 0.80 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. Water (50 ml) was added and the solution extracted with EtOAc (3x50 ml). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2, EtOAc) afforded 180 mg (99%) of the title compound as a white solid.

Step C Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester

A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide (180 mg, 0.40 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ was cooled to 0°C. Triethylamine (56 µl, 0.40 mmol) was added followed by 1-propanesulfonyl chloride (45 µl, 0.40 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours.

44

46

Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2) afforded 82 mg (46%) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7 (1H, s), 7.5-7.4 (1H, m), 7.4-7.1 (6H, m), 3.9-3.8 (4H, m), 3.3-3.2 (2H, m), 3.0-2.9 (4H, m), 2.4 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.2 (3H, t).

MS m/z 576 (M+Na). HPLC: 98.0%.

Example 5

3,3,3-Trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

10 Step A 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide

5-(4-Benzoyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, prepared as in Ex. 1, Step E (330 mg, 0.62 mmol) was dissolved in 20 ml CH₂Cl₂ and cooled to 0°C. Boron tribromide (120 µl, 1.24 mmol) was added

15 dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water (50 ml) was added and the solution extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:3, EtOAc) afforded 130 mg (47%) of the title compound as a white solid.

20 Step B 3,3,3-Trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide, (130 mg, 0.30 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ was cooled to 0°C. Triethylamine (42 µl, 0.30 mmol) was added followed by 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonyl chloride (59 mg, 0.30 mmol), purchased from Manchester Organics (but may also
25 be prepared in an analogous manner to the method described in WO200010968 for 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonyl chloride), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 7:3, 6:4) afforded 150 mg (82%) of the title compound as a white solid m.p.
30 160 °C.

47

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7 (1H, broad s), 7.5-7.2 (7H, m), 3.6-3.5 (2H, m), 3.0-2.7 (6H, m), 2.4 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m).

MS m/z 628 (M+Na). HPLC: 92.5%.

Example 6

5 4,4,4-Trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide, prepared as in Ex 5, Step A (0.49 g, 1.20 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 ml), cooled to 0 °C and triethylamine (0.67 ml, 4.8 mmol) added
10 followed by 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonyl chloride, prepared as described in WO200010968, (0.38 g, 1.80 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added, the product extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 1 : 1 – EtOAc) followed by recrystallisation (hexane : EtOAc) afforded 0.32 g (43%) of the title compound as a
15 colorless solid.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.80 (1H, broad s), 7.50-7.19 (7H, m), 3.40 (2H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.50-2.20 (7H, s and m), 1.92-1.70 (4H, m), 1.57-1.40 (2H, m).

MS m/z 641 (M+Na)

HPLC: 96.5%

20 Example 7

Propane-1-sulfonic acid-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester

Step A 1-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)-propane-1-one

1-(3,5-Difluoro-4-hydroxyphenyl)propane-1-one (5.00 g, 26.9 mmol) was dissolved in
25 acetone (100 ml) together with potassium carbonate (3.90 g, 28.2 mmol). Benzyl bromide (4.82 g, 28.2 mmol) was added and the reaction mixture was boiled under reflux overnight. After cooling to room temperature the mixture was filtered and concentrated on a rotary evaporator to afford 7.43 g (100%) of the title compound as a white solid.



48

Step B 1-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)-2-bromopropan-1-one

1-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)propane-1-one (7.43 g, 26.9 mmol) was suspended in acetic acid (35 ml). Bromine (4.28 g, 26.8 mmol) was added dropwise and the reaction mixture stirred two hours at room temperature at which point the reaction mixture was a clear, yellow solution. After cooling, ice-water (100 ml) was added and the product extracted with ether (2 x 100 ml). The combined organic extracts were washed with water, sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated leaving 9.30 g (98%) of the title compound as a pale yellow oil.

Step C 2-Acetyl-4-(4-benzyloxy-3,5-difluorophenyl)-3-methyl-4-oxobutyric acid ethyl ester

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.74 g, 32.0 mmol) in 40 ml absolute ethanol. To this solution was added ethyl acetoacetate (4.16 g, 32.0 mmol) at 0 °C. After 30 min. this solution was added to a solution of 1-(4-benzyloxy-3,5-difluorophenyl)-2-bromopropan-1-one (9.30 g, 26.2 mmol) in ethanol : toluene (40 : 20 ml) and the reaction mixture stirred overnight. Acidic work-up with 1 M HCl, extraction with ethyl acetate (3 x), washing with brine, drying (Na₂SO₄), filtering and evaporation left a crude product purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 95 : 5 – 70 : 30) affording 6.95 g (66%) of the title compound as an oil.

Step D 5-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.53 g, 22.0 mmol) in 60 ml absolute ethanol. To this solution was added 2-acetyl-4-(4-benzyloxy-3,5-difluorophenyl)-3-methyl-4-oxobutyric acid ethyl ester (6.95 g, 17.2 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 min. A previously prepared solution of 2,4-dichlorophenyldiazonium chloride (prepared from 2,4-dichloroaniline (3.39 g, 21.0 mmol) in 9 ml 24% HCl and sodium nitrite 1. (48 g, 21.0 mmol) in 3 ml water at 0 °C) was added in 5 portions keeping the temperature below 5 °C. After stirring at 0 °C for 2 hours the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Water was added, the product extracted with EtOAc (3 x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated leaving 9.20 g of the crude ethyl ester as an oil.

X

49

The residue (9.20 g) was dissolved in ethanol (120 ml) and sodium hydroxide (2.30 g, 57.5 mmol) in 15 ml of water was added. After 2 hours of boiling under reflux the reaction mixture was cooled, acidified with HCl and the product extracted with EtOAc (3 x). After washing, drying (Na₂SO₄), filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (hexane : EtOAc : AcOH 80:20:2 – hexane : EtOAc : AcOH 50:50:2) affording 5.46 g (65%, two steps) of the title compound as a solid.

Step E 5-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

5-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (5.46 g, 11.2 mmol) was suspended in dichloromethane (60 ml) and a few drops of DMF added followed by the addition of oxalyl chloride (4.70 ml, 55.8 mmol).

The reaction mixture was boiled under reflux for 1.5 hours. After cooling to room temperature the solvent was removed and the crude acid chloride redissolved in dichloromethane, cooled to 0 °C, Et₃N (3.10 ml, 22.2 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (1.2 ml, 11.2 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. Water was added and the product extracted with dichloromethane (3 x), the combined extracts dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 80 : 20 – 70 : 30) afforded 1.86 g (30%) of the title compound as a yellow solid.

Step F 5-(4-Hydroxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

5-(4-Benzoyloxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (1.86 g, 3.25 mmol) was dissolved in 50 ml of dichloromethane and cooled to -78 °C. BBr₃ (0.60 ml, 6.50 mmol) was added slowly and the reaction mixture stirred at 0 °C for 30 min. Water was added and the product extracted with CH₂Cl₂ (x3). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 50 : 50) afforded 0.64 g (41%) of the title compound as a pale yellow solid.

Step G Propane-1-sulfonic acid-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester

5-(4-Hydroxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (0.64 g, 1.32 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 ml), cooled to 0 °C and triethylamine (0.18 ml, 1.32 mmol) added followed by propanesulfonyl chloride (0.19 g, 1.31 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added, the product extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 70 : 30 – 50 : 50) afforded 410 mg (53%) of the title compound as pale yellow solid.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.66 (1H, broad s), 7.60-7.24 (4 H, m), 6.97-6.78 (1H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.02-2.80 (4H, m), 2.40 (3 H, s), 2.20-2.00 (2H, m), 1.92-2.72 (4 H, m), 1.60-1.40 (2 H, m), 1.08 (3H, t).

MS m/z 609 (M+Na). HPLC: 97.5%.

Example 8

Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

Step A 4-(4-Benzyloxyphenyl)-2,4-dioxobutyric acid ethyl ester

To a solution of LiHMDS (88 ml, 1M in THF) in ether (50 ml) under nitrogen at -78 °C was added during 1 hour a suspension of 1-(4-benzyloxyphenyl)ethanone (20 g, 88.4 mmol) dissolved in ether (150 ml) and THF (50 ml). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 hour and then oxalic acid diethyl ester (14.2 g, 97.2 mmol) was added. The resulting mixture was slowly warmed to room temperature and then left overnight. The reaction mixture was diluted with pentane (90 ml) and the crude product precipitated as its lithium salt. The collected solid (27.2 g) was dried under vacuum and used directly in the next step.

Step B 5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

4-(4-Benzyloxyphenyl)-2,4-dioxobutyric acid ethyl ester (27.2 g, as Li salt from previous step) was suspended in ethanol (350 ml) and 2,4-dichlorophenylhydrazine (17.8 g, 83.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was dissolved in acetic acid and the resulting mixture was refluxed for 24 h. The reaction mixture was diluted with

ethyl acetate (1L) and then washed with saturated NaHCO_3 (6x250 ml) and brine (100 ml). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to give an oil. The oil was purified by flash chromatography (SiO_2 , 20% EtOAc in heptane). The product fraction was concentrated under reduced pressure and the remaining material
5 was then further purified by recrystallisation (ethyl acetate/heptane) to give a white solid (19.6, 57% over 2 steps).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (t, 3H), 4.45 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 8H).

MS: 467 (M+1).

10 **Step C 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester**

To a solution of 5-(4-benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (735 mg, 1.57 mmol) and $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (0.58 ml, 7.86 mmol) in dichloromethane (30 ml) under nitrogen was added BF_3 -diethyl etherate (1.0 ml, 7.86
15 mmol) dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. More $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (0.58 ml, 7.86 mmol) and BF_3 -diethyl etherate (1.0 ml, 7.86 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred for another 3 days. The reaction mixture was diluted with dichloromethane to 80 ml and washed with water (3x30 ml) and brine (40 ml). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to
20 give a white solid (573 mg, 96%). The crude material was used directly.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (t, 3H), 4.44 (q, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 3H). MS: 375 (M-1).

Step D 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-[4-(propane-1-sulfonyloxy)-phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

25 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (510 mg, 1.35 mmol) was suspended in dichloromethane (20 ml) under nitrogen and triethylamine (0.75 ml, 5.4 mmol) was added. The resulting mixture was cooled to 0 °C and 1-propanesulfonyl chloride (0.30 ml, 2.7 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction mixture was then diluted to 40 ml with
30 dichloromethane and then washed with saturated NaHCO_3 (3x20 ml) and brine (20 ml).

X

52

The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give an oil (0.64 g, 98%). The crude material was used as such without further purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.19-7.46 (m, 7H).

5 MS: 483 (M+1).

Step E Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

1-Aminopiperidine hydrochloride (36 mg, 0.26 mmol) was dissolved in toluene (1.0 ml) under nitrogen atmosphere. Trimethylaluminium (2 M in toluene, 0.17 ml) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was then stirred at room temperature for 40 minutes. This mixture was then added to a stirred suspension of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-[4-(propane-1-sulfonyloxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (42 mg, 0.087 mmol) in DCM (1.0 ml) and the resulting mixture was heated at 60 °C overnight. The reaction was quenched by addition of water and then partitioned between water (20 ml) and DCM (20 ml). The organic layer was washed with water (3x10 ml) and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse phase HPLC, C8 column, 5-100% acetonitrile in water (buffer: 0.1 M ammonium acetate). The product fraction was diluted with ethyl acetate and washed with water several times. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue was freeze-dried to give a white solid (26 mg, 55%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.11 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 1H).

MS: 537 (M+1).

Example 9

25 **Propane-1-sulfonic acid 4-[4-bromo-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester**

Step A 4-Bromo-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-[4-(propane-1-sulfonyloxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-[4-(propane-1-sulfonyloxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester, prepared as in Ex. 8, Step D (597 mg, 1.23 mmol) was dissolved in

30

dichloromethane (15 ml) and bromine (0.06 ml, 1.23 mmol) in dichloromethane (1 ml) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Extra bromine (0.06 ml, 1.23 mmol) was added and the mixture was stirred for another 20 hours.

The reaction mixture was diluted to 80 ml with dichloromethane and was then washed with saturated NaHCO₃ (40 ml), 20% Na₂S₂O₅ (40 ml), saturated NaHCO₃ (2x40 ml) and brine (40 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil (0.598, 73%). The crude material was used without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.2-7.46 (m, 7H). MS: 561

10 **Step B Propane-1-sulfonic acid 4-[4-bromo-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester**

This compound was prepared in a similar manner to that described in Ex.8 Step E. by reacting 4-bromo-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-[4-(propane-1-sulfonyloxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester with 1-aminopiperidine hydrochloride to give 26mg of the title compound as a white solid. Yield: 25%

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 7.21-7.45 (m, 7H)

MS: 615.

Example 10

20 **Methyl 1-([1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-{4[(propylsulfonyl)oxy]phenyl}-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino)cyclopentanecarboxylate**

Step A Methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride

Thionyl chloride (1.5 ml) was dissolved in methanol (15 ml) and poured over 1-aminocyclopentanecarboxylic acid (100 mg, 0.774 mmol). The mixture was refluxed 1 hour. The solvent was evaporated to give the product (107 mg, 77%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 9.00-8.60 (br, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.23 (s, 4H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H).

Step B Methyl 1-([5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]amino)cyclopentanecarboxylate

30 A solution of 5-[4-benzyloxy]phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic acid, prepared as in Ex.1, Step D (59 mg, 0.130 mmol) in DCM (2 ml) was

mixed with a solution of oxalyl chloride (2 ml) in DCM (20 ml). One drop of DMF was added and the reaction continued at room temperature in the dark for 1 hour. The solvent was evaporated, DCM (2 ml) was added and the acid chloride mixture added to a mixture of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride (23 mg, 0.130 mmol) in DCM (2 ml) and K₂CO₃ (aq, 10 wt%, 2 ml). The reaction was continued at room temperature for 3 hours. The phases were separated and the organic phase washed with water and dried over MgSO₄ to give the product (71 mg, 94 %).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.43-7.23 (m, 9H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H).

MS *m/z* 578, 580, 582 (M+H)⁺.

Step C Methyl 1-([1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl)amino)cyclopentanecarboxylate

Boron trifluoride etherate (156 μl, 1.23 mmol) was added to a mixture of methyl 1-([5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl)amino)cyclopentanecarboxylate (51 mg, 0.088 mmol) and dimethyl sulfide (90 μl, 1.23 mmol) in DCM (2 ml). The reaction was continued at room temperature in the dark for 46 hours. Water and DCM were added, the phases separated and the organic phase washed with water and dried over MgSO₄ (39 mg, 90%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.60-6.60 (m, 8H), 3.72 (s, 3H), 2.43-2.23 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H).

MS *m/z* 488, 490, 492 (M+H)⁺.

Step D Methyl 1-([1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-[4[(propylsulfonyl)oxy]phenyl]-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl)amino)cyclopentanecarboxylate

TEA (100 μl) and then 1-propanesulfonyl chloride (30 μl, 0.268 mmol) were added to a mixture of methyl 1-([1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl)amino)cyclopentanecarboxylate (39 mg, 0.080 mmol) in dry DCM (1.5 ml) at -78°C. The reaction was continued at -78°C under N₂(g) for 1.5 hours. Water and DCM were added and the temperature was raised to room temperature. The phases were separated and the organic phase washed with water and dried over MgSO₄. The product was purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1

M):acetonitrile, product came at about 88% acetonitrile) to give the product as an almost white powder (17 mg, 35%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.45-7.39 (br, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

HRMS Calcd for [C₂₇H₂₉Cl₂N₃O₆S+H]⁺: 594.123. Found: 594.121.

Example 11

Carbonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-methyl-5-(piperidine-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester propyl ester

Carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidine-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester propyl ester

1-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide prepared as in Ex 1, Step F (0.44 g, 1.00 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 ml) and triethylamine (0.28 ml, 2.24 mmol) was added. Propyl chloroformate (0.14 ml, 1.24 mmol) was added at 0 °C, and the reaction stirred for 40 min., concentrated and the product purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 70 :30 – 50 : 50) to afford 345 mg (65%) of the title compound. Further purification by preparative HPLC gave 239 mg of the title compound.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.71-7.18 (8H, m), 4.24 (2H, t), 2.93 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.78 (6H, m), 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, t)

MS m/z 553 (M+Na)

HPLC: 94.15%

Example 12

4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl thiophene-2-sulfonate

Thiophene-2-sulfonyl chloride (433 mg, 2.37 mmol) in DCM (2.5 ml) was added to a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide prepared as in Ex 1, Step F (200 mg, 0.45 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in DCM (2.5 ml) at -78°C, under N₂(g). The reaction was continued at -78°C for 2 hours and then at room temperature for 19 hours. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. The product was further purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium

54

56

acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an almost white powder (158 mg, 60%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.67-7.57 (br, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₆H₂₄Cl₂N₄O₄S₂+H]⁺: 591.069. Found: 591.067.

Example 13

: 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate hydrochloride

10 Step A: 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate

A suspension of pyridine-3-sulfonyl chloride (144 mg, 0.67 mmol) in DCM (10 ml) was added to a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide, prepared as Ex 1, Step F (200 mg, 0.45 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in DCM (2.5 ml) at -78°C, under N₂(g). The reaction was continued at 13 -78°C for 1.5 hours and then at room temperature for 30 minutes. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. The product was further purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate, product came at 42% ethyl acetate) to give an almost white powder (216 mg, 82%).

20 ¹H NMR (399.964 MHz) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₇H₂₅Cl₂N₅O₄S+H]⁺: 586.108. Found: 586.111.

25 Step B: 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate hydrochloride

4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate (150 mg, 0.26 mmol) was dissolved in 0.1 M HCl in acetic acid (10 ml) and freeze dried to give the salt as a white powder (159 mg, 99.8%).

Example 14

30 tert-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate

Step A: tert-butyl ethyl(2-hydroxyethyl)carbamate

57

Di-*tert*-butyl dicarbonate (3.19 g, 14.6 mmol) in THF (10 ml) was added to 2-(ethylamino)ethanol (1.00 g, 11.2 mmol) and reacted at room temperature for 3 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure to give the crude product (2.28 g).

¹H NMR (499.961 MHz) δ 3.71-3.65 (br, 2H), 3.55-3.35 (br, 1H), 3.35-3.30 (br, 2H), 3.30-3.20 (br, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.07 (t, 3H).

Step B: *tert*-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate

1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide, prepared as Ex 1, Step F (151.6 mg, 0.34 mmol) and *tert*-butyl ethyl(2-hydroxyethyl)carbamate (408.6 mg, 1.73 mmol) were mixed in toluene (1ml) and reacted repeatedly in a single mode microwave oven at 180°C. The total reaction time was 2 hours. Cyanomethylenetri-*N*-butylphosphorane was added before each heating (total amount 925 mg, 3.83 mmol). The solvent was then evaporated and the product purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) and flash chromatography (SiO₂, toluene:ethylacetate, product came at 30% ethyl acetate) to give an almost white powder (125 mg, 60%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 4.05-3.95 (br, 2H), 3.55-3.45 (br, 2H), 3.35-3.25 (br, 2H), 2.86-2.78 (br, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

MS *m/z* 616, 618, 620 (M+H)⁺.

Example 15

1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(ethylamino)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide dihydrochloride

Thionyl chloride (1 ml, 13.71 mmol) in methanol (10 ml) was added to a suspension of *tert*-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate from Ex 14, Step B (137 mg, 0.22 mmol) in methanol (2 ml). After 2.5 hours the solvent was evaporated and the product freeze dried.

The compound was purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 72% acetonitrile), freeze dried and finally dissolved in 0.1 M HCl in acetic acid (15 ml) and freeze dried again to give an almost white powder (53 mg, 40%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.18-3.06 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).

HRMS Calcd for [C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂+H]⁺: 516.193. Found: 516.195.

Example 16

4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate

3-Methylbutane-1-sulfonyl chloride (84 mg, 0.49 mmol) in DCM (2 ml) was added to a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide, prepared as in Example 1, Step F (100 mg, 0.23 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in DCM (2 ml) at -78°C, under N₂(g). The reaction was continued at -78°C for 1 hour. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. The product was further purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an almost white powder (94 mg, 72%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.85-7.45 (br, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, 6H).

HRMS Calcd for [C₂₇H₃₂Cl₂N₄O₄S+H]⁺: 579.160. Found: 579.159.

Example 17

4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate

3,3-Dimethylbutane-1-sulfonyl chloride (59 mg, 0.32 mmol) in DCM (2 ml) was added to a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide, prepared as in Example 1, Step F (103 mg, 0.23 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in DCM (2 ml) at -78°C, under N₂(g). The reaction was continued at -78°C for 1 hour. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. The product was further purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an almost white powder (94 mg, 68%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 8.20-7.40 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).

HRMS Calcd for [C₂₈H₃₄Cl₂N₄O₄S+H]⁺: 593.176. Found: 593.176.

5 **Example 18**

4-[1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate

Step A: 5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide

10 Oxalyl chloride (1 ml) in DCM (4 ml) was added to a suspension of 5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, prepared as in Example 1, Step D (202 mg, 0.45 mmol) in DCM (4 ml). 1 drop of DMF was added and the reaction continued at room temperature for 1 hour. DCM and excess oxalyl chloride were removed at reduced pressure and the acid chloride suspended in DCM
15 (4 ml) and added to 5-(trifluoromethyl)pyridine-2-amine (87.6 mg, 0.54 mmol) in DCM/K₂CO₃ (10%, aq) (1/1, 8 ml). The reaction was continued at room temperature for 24 hours. Then 50 mg DMAP was added and the reaction continued at room temperature for 1 hour. The phases were separated and the organic phase washed with water and dried over MgSO₄. The product was purified further by flash chromatography (SiO₂, toluene) (108
20 mg, 41%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.44-7.14 (m, 8H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

MS *m/z* 597, 599, 601 (M+H)⁺.

Step B: 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide
25 5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide (108 mg, 0.18 mmol) was suspended in 4.1 M HBr in acetic acid (10 ml) and reacted at room temperature for 6 hours. Ethanol was added (95%, 75 ml) and the solvent evaporated at reduced pressure. Methanol was added and the
30 product was neutralised with NaHCO₃ (1M, aq). The solvent was evaporated and the mixture dissolved in DCM and water. The phases were separated and the organic phase washed with water and dried over MgSO₄ (87 mg, 95%).

67

60

¹H NMR (399.964 MHz) δ 9.64 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.50-5.30 (br, 1H), 2.40 (s, 3H).

MS *m/z* 507, 509, 511 (M+H)⁺.

- 5 Step C: 4-[1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate
3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonyl chloride (105 mg, 0.53 mmol) was added to a mixture of
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-*N*-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-
yl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (87 mg, 0.17 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in
10 DCM (3 ml) at -78°C, under N₂(g). The reaction was continued at -78°C for 2 hours and
then at room temperature over night. Water was added and the phases were separated. The
organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. The product was further
purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1
M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an almost white powder (86
15 mg, 75%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).
HRMS Calcd for [C₂₆H₁₈Cl₂F₆N₄O₄S+H]⁺: 667.041. Found: 667.031.

Example 19

- 20 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide
2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (60 mg, 0.33 mmol), 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-
hydroxyphenyl)-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide prepared as in
Ex.1, Step F (100 mg, 0.22 mmol) and potassium carbonate (150 mg, 1.09 mmol) were
25 refluxed in acetonitrile (25 ml) for 15 hours. The solvent was evaporated, water and DCM
were added, the phases separated and the organic phase washed with water and dried
(MgSO₄). The product was further purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column,
ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an
almost white powder (60 mg, 49%).
30 ¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.80-7.50 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96-3.78 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (q, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H).

HRMS Calcd for $[C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4+H]^+$: 545.172. Found: 545.172.

Example 20

Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-3-fluorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

5 Step A: 1-(2,4-Dichloro-3-fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.18 g, 7.89 mmol) in 20 ml abs. ethanol. To this solution was added 2-acetyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-butyric acid ethyl ester (1.73 g, 5.92 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 min. A previously prepared solution of 2,4-dichloro-3-fluorodiazonium chloride (prepared from 2,4-dichloro-3-fluoroaniline (1.30 g, 7.22 mmol) in 3 ml 24% HCl and sodium nitrite (0.51 g, 7.39 mmol) in 3.5 ml water at 0 °C) was added in 5 portions keeping the temperature below 5 °C. After stirring at room temperature for 2.5 hours water was added, the product extracted with EtOAc (3 x). The combined organic extracts was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was dissolved in ethanol (40 ml) and sodium hydroxide (1.00 g, 25.0 mmol) in 5 ml of water was added. After 2 hours boiling under reflux the reaction mixture was cooled, acidified with HCl and the product extracted with EtOAc (3 x). After washing, drying (Na₂SO₄), filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 70:30 – 50:50) affording 1.37 g (31%) of the title compound as a light brown solid.

20 Step B: 1-(2,4-Dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

1-(2,4-Dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1.37 g, 3.43 mmol) was suspended in dichloromethane (20 ml) and a few drops of DMF added followed by the addition of oxalylchloride (0.87 g, 6.86 mmol). The reaction mixture was refluxed for two hours. After cooling to room temperature the solvent was removed and the crude acid chloride redissolved in dichloromethane (20 ml), cooled to 0 °C, Et₃N (0.96 ml, 6.94 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (0.37 ml, 3.62 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. Water was added and the product extracted with dichloromethane (3x), the combined extracts dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. Flash chromatography

(hexane : EtOAc 50 : 50) afforded 0.79 g (48%) of the title compound as a light brown solid.

Step C: 1-(2,4-Dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

1-(2,4-Dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (0.79 g, 1.66 mmol) was dissolved in 40 ml of dichloromethane at 0 °C. Boron tribromide (0.32 ml, 3.31 mmol) was added, the cooling bath was removed and stirring continued for 2 hrs at room temperature before pouring it onto ice-water and extracting with DCM (x3). The combined extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (EtOAc) afforded 0.36 g (47%) of the title compound as a colorless solid.

Step D: Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-3-fluoro-phenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester

To a solution of 1-(2,4-dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (0.36 g, 0.78 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added triethylamine (0.22 ml, 1.56 mmol) and the reaction mixture cooled to 0 °C. 1-Propanesulfonylchloride (0.22 g, 1.56 mmol) was added, the cooling bath removed and the reaction mixture stirred at rt for 2 hrs. Water was added, the product extracted with DCM (x2), the combined organic extracts washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc gradient) afforded 100 mg (23%) of the title compound as a colorless solid. HPLC 80% purity. Preparative HPLC afforded 40 mg of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50-7.20 (7 H, m), 3.57-3.23 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.10-1.80 (6H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.10 (3H, t)

MS: 591 (M+Na)

HPLC: 97.1%

Example 21

5-Chlorothiophene-2-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

1-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, prepared as in Ex 1, Step F (100 mg, 0.22 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (3 ml) under nitrogen atmosphere and triethyl amine (0.09 ml) was added.

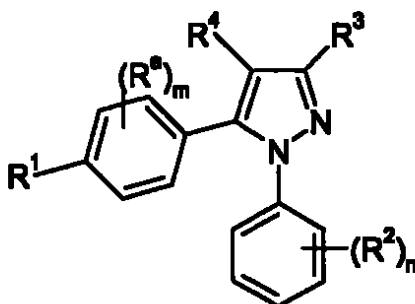
5-Chlorothiophene-2-sulfonyl chloride (0.54 mg, 0.24 mmol), dissolved in dry dichloromethane (2 ml), was then added. The reaction mixture was stirred over the weekend at room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane to 20 ml and was then washed with water (2x5 ml) and brine (5 ml). The organic layer was concentrated under reduced pressure to give an oil. The crude material was purified by reverse phase HPLC, Kromasil C8, 5-100% MeCN in water with 0.1M ammonium acetate. The product fraction was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane and washed with water and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42-1.50 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 7.04-7.14 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.63 (s, 1H).

MS: 625 (M+1). HPLC: >99% purity.

Claims

1. A compound of formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

- 5 R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more of the following i) fluoro
 ii) a group NR^eR^d in which R^e and R^d independently represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6}
 alkoxy carbonyl group provided that one of R^e and R^d is other than H or iii) a 1,3-
 dioxolan-2-yl group b) R^1 represents a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or
 more of the following i) fluoro ii) a group NR^eR^d in which R^e and R^d independently
 10 represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxy carbonyl group provided that one of R^e and R^d
 is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group c) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in
 which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups
 represented by Z, d) a group $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ or $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl
 group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl
 15 group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z e) a
 group of formula $(R^6)_3\text{Si}$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same
 or different or f) a group of formula $R^b\text{O}(\text{CO})\text{O}$ in which R^b represents a C_{1-6} alkyl group
 optionally substituted by one or more fluoro;

R^4 represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group;

20 m is 0, 1, 2 or 3;

R^2 represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo

n is 0, 1, 2 or 3;

R^3 represents

a) a group $\text{X-Y-NR}^7\text{R}^8$

25 in which X is CO or SO_2 ,

Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group;

and R⁷ and R⁸ independently represent :

a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a C₃₋₁₅cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a (C₃₋₁₅cycloalkyl)C₁₋₃alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups

represented by W;

a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups represented by Z;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally

one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

a group -(CH₂)_tHet in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₅alkyl group, a

C₁₋₃alkoxy group or halo wherein the alkyl and alkoxy group are optionally independently substituted by one or more fluoro;

or R⁷ represents H and R⁸ is as defined above;

or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a

saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one

nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen;

wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro or benzyl;

or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl,

each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z;

R⁴ represents H, halo, hydroxy, cyano, a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group or a C₁₋

alkoxyC₁₋₆alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

Z represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl,

trifluoromethylthio, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro,

amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy,

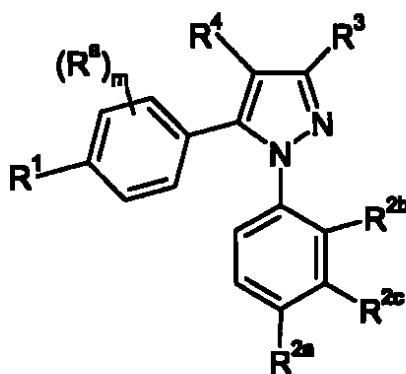
cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl and acetyl; and

W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, a C₁₋₆alkoxycarbonyl group or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperdinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl;

- 5 but excluding 1,1-dimethylethyl [2-[4-[3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate and 1,1-dimethylethyl [2-[4-[1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate.

- 10 2. A compound as claimed in claim 1 in which R³ represents a group as described in paragraph a) above.

3. A compound as claimed in claim 1 as represented by formula IA



IA

15

in which R¹ is

- a) a C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a
 20 C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z wherein Z is as previously defined d) a group of formula (R⁶)₃Si in which R⁶ represents a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different or e) a group of formula R^bO(CO)O in which R^b represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^a represents halo and m is 0, 1 or 2;

R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

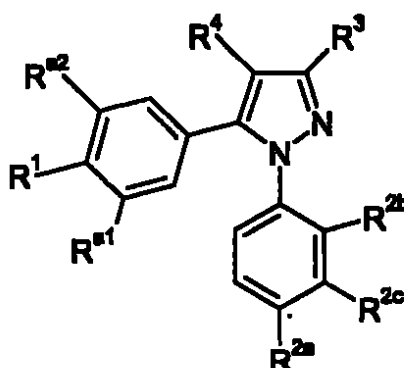
R^{2c} represents H or fluoro;

- 5 R^3 represents a group CONHR^7R^8 in which NR^7R^8 represents piperidino or morpholino or R^3 represents a group CONHR^8 in which R^8 represents a C_{3-7} cycloalkyl group optionally substituted by a C_{1-6} alkoxycarbonyl group or R^8 represents an optionally substituted pyridyl; and

R^4 represents H, a C_{1-3} alkyl group or halo.

10

4. A compound as claimed in claim 1, as represented by formula IB



IB

in which R^1 is

- a) a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group of formula
 15 $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , c) a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ or $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z or d) a group of formula $(\text{R}^6)_3\text{Si}$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be
 20 the same or different;

R^{a1} represents halo or H;

R^{a2} represents halo or H;

R^{2a} represents chloro;

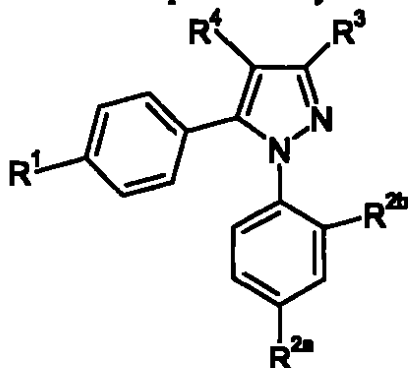
R^{2b} represents chloro;

R^{2a} represents halo or H;

R^3 represents a group $\text{CONHNR}^7\text{R}^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino; and

R^4 represents a C_{1-3} alkyl group.

5. A compound as claimed in claim 1 as represented by formula IC



IC

in which R^1 is

a) a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, b) a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$

in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^{2a} represents chloro;

10 R^{2b} represents chloro;

R^3 represents a group $\text{CONHNR}^7\text{R}^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino or morpholino;
and

R^4 represents a C_{1-3} alkyl group or halo.

15 6. A compound as claimed in any previous claim in which R^1 is a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro.

7. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 in which R^1 is a C_{4-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro.

20

8. A compound selected from one or more of the following:

butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbonyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

- 1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 5 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 10 propane-1-sulfonic acid-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 15 propane-1-sulfonic acid 4-[4-bromo-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- methyl 1-[[[(1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-{4[(propylsulfonyl)oxy]phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino}cyclopentanecarboxylate;
- carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidine-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-phenyl ester propyl ester;
- 20 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl thiophene-2-sulfonate;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate;
- 25 *tert*-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate;
- 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(ethylamino)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;
- 30 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate;

4-[1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate;

1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;

5 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-3-fluorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

5-chloro-thiophene-2-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

9. A compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 8 for use as a medicament.

15

10. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 8 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

20

11. Use of a compound of formula I as claimed in as claimed in any one of claims 1 to 8 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy and related conditions, and neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems, and extended abuse, addiction and/or relapse indications.

25

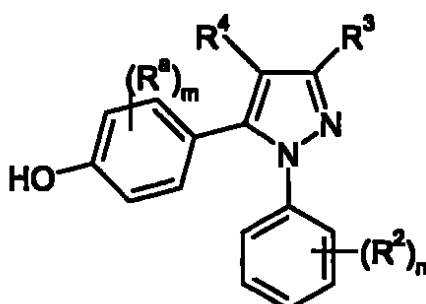
30

12. A method of treating obesity, psychiatric disorders, psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy and related conditions, neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal system, and

extended abuse, addiction and/or relapse indications, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I as claimed in as claimed in any one of claims 1 to 8 to a patient in need thereof.

13. A compound as defined in as claimed in any one of claims 1 to 8 for use in the treatment of obesity.

14. A process for the preparation of compounds of formula I in which R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more fluoro or C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro or b) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , or c) a group $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ comprising reacting a compound of formula III



III

in which R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as previously defined with either

- a) an alkylating agent of formula R^9X in which R^9 represents a C_{1-3} alkyl group substituted by one or more fluoro or C_{4-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro and X represents a leaving group in an inert solvent in the presence of a base at a temperature in the range of -25°C to 150°C ; or
- b) an alkylating agent of formula R^9X in which R^9 represents a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , and X represents a leaving group in an inert solvent in the presence of a base at a temperature in the range of -25°C to 150°C ; or
- c) a sulphonating agent of formula $R^5\text{SO}_2\text{L}$ in which R^5 is as previously defined and L represents a leaving group in an inert solvent in the presence of a base at a temperature in the range of -25°C to 150°C ; respectively.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



72

(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de septiembre de 2005 (01.09.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/080343 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 231/14, 409/12, 405/12, 401/12, A61K 31/4152, 31/4155, A61P 25/00, 3/00

(74) Agents: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2005/000534

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

(22) Fecha de Presentación Internacional:
18 de febrero de 2005 (18.02.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0403779.2 20 de febrero de 2004 (20.02.2004) GB
0420780.9 18 de septiembre de 2004 (18.09.2004) GB

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursalética (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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).

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

Publicado:

- con informe internacional de búsqueda
- antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones

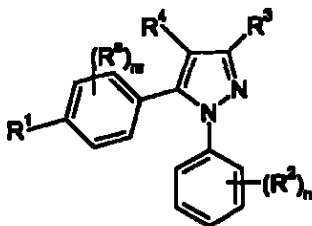
(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): CHENG, Liefeng [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). BOLJE, Anna, Maria, Peredotter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE).

(88) Fecha de publicación de esta versión corregida:
12 de enero de 2006

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 1,5-DIFENILPIRAZOL 3-SUSTITUIDO, ÚTILES COMO MODULADORES DE CB₁



(I)

(57) Extracto: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y neuronales, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2005/080343 A3



73

AGENTES TERAPÉUTICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de fórmula I, a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos neuronales y psiquiátricos, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

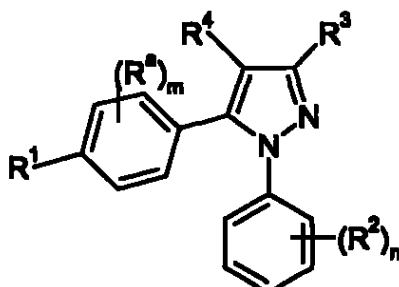
Es sabido que ciertos moduladores CB₁ (conocidos como antagonistas o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de obesidad, trastornos neuronales y psiquiátricos (WO01/70700 EP 658,546 y EP 656,354). No obstante, subsiste una necesidad de moduladores de CB₁ con propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades DMPK (Drug Metabolism and Pharmacokinetics – Metabolismo y Farmacocinética del Medicamento) y/o propiedades farmacodinámicas. Pirazoles con actividad anti-inflamatorias se divulgan en WO 95/15316, WO96/38418, WO97/11704, WO99/64415, EP 418 845 y WO2004050632. WO2004050632 divulga 1,1-dimetiletil [2-[4-[3-[(etilmetilamino)carbonil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]carbamato, 5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-N-etil-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-[[5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carbonil]piperidina y 1,1-dimetiletil [2-[4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]-carbamato. Todos los compuestos ejemplificados en WO2004050632 y sus sales se excluyen del ámbito de las reivindicaciones de compuestos de la presente invención.

Derivados de 1,5-diarilpirazol-3-carboxamida se divulgan como poseedores de actividad moduladora CB₁ en US 5,624,941, WO01/29007, WO2004/052864, WO03/020217, US 2004/0119972, Journal of Medicinal Chemistry, 46(4), 642-645 2003, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(10), 2393-2396 2004, Biochemical Pharmacology, 60(9), 1315-

1323 2000, Journal of Medicinal Chemistry, 42(4), 769-776 1999 y U.S. Pat. Appl. Publ. US 2003199536.

Description de la invención

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d representan independientemente H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo, siempre que uno de R^c y R^d sea distinto de H, o iii) un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo; b) R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d representan independientemente H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo, siempre que uno de R^c y R^d sea distinto de H, o iii) un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo, c) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, d) un grupo $R^5S(O)_2O$ o $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, e) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, o f) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^a representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} lcoxi, hidroxí, nitro, ciano o halo

N es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO ó SO_2 ,

Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo;

y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo $(C_{3-15}$ cicloalquil) C_{1-3} alquileno sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo $-(CH_2)_r(fenil)_s$ en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxí o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquileno se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, grupo C_{1-3} alcoxi o halo, en donde el grupo alquilo y alcoxi se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más fluoro;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado

76

que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo o oxazolinilo,

cada uno sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos Z;

R^4 representa H, halo, hidroxilo, ciano, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilenilo que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

Z representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquil carbamoilo y acetilo; y

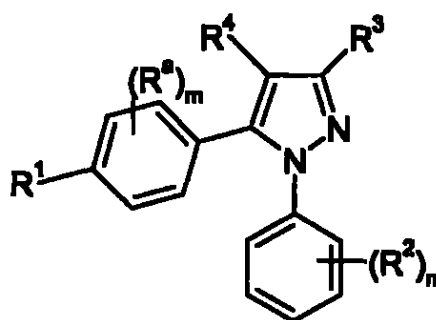
W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, un grupo C_{1-6} alcoxicarbonilo o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo;

pero excluyendo 1,1-dimetiletil [2-[4-[3-[(etilmetilamino)carbonil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]carbarnato y 1,1-dimetiletil [2-[4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]carbarnato.

En una incorporación la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



7.7



1

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, o e) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^8 representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano o halo

n es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO o SO_2 ,

Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo; y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W ;

~~8~~

7.8

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo $(C_{3-15}$ cicloalquil) C_{1-3} alquileo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo $-(CH_2)_r(fenil)_s$ en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquileo se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-5} alquilo, grupo C_{1-5} alcoxi o halo;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo o oxazolinilo, cada uno sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos Z;

R^4 representa H, halo, hidroxilo, ciano, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquileo, que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

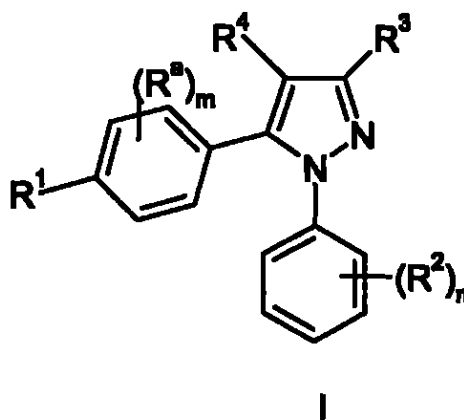
Z representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, C_{1-}

79

alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquil carbamoilo y acetilo; y

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, un grupo C_{1-6} alcoxicarbonilo o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperdinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo.

En otra incorporación la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, c) un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ ó $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o d) un grupo de fórmula $(R^6)_3\text{Si}$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R^a representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano o halo n es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

80

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO ó SO₂,

Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C₁₋₃alquilo;

y R⁷ y R⁸ representan independientemente:

un grupo C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C₃₋₁₅cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo (C₃₋₁₅cicloalquil)C₁₋₃alquilenos sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo -(CH₂)_r(fenil)_s en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo -(CH₂)_tHet en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi o halo;

o R⁷ representa H y R⁸ es como ya se definió;

o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo o oxazolinilo,

81

cada uno sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos Z;

R^4 representa H, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquileo que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

Z representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquil carbamoilo y acetilo; y

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo.

En grupos particulares de compuestos de fórmula I, descritos en las tres incorporaciones mencionadas, R^3 representa un grupo como se describe en el anterior párrafo a). En grupos particulares adicionales de compuestos de estas tres incorporaciones mencionadas en las cuales R^3 representa un grupo como se describe en el anterior párrafo a), compuestos en los cuales R^3 representa N,N -di C_{1-6} alquilcarbamoilo o R^3 representa un grupo $X-Y-NR^7R^8$ en el cual X es CO, Y está ausente y R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo, están excluidos. En grupos aún más particulares de compuestos de fórmula I descritos en las tres primeras incorporaciones mencionadas, R^3 representa piperidin-1-ilcarbamoilo.

Se entenderá que, donde un sustituyente Z está presente en más de un grupo, estos sustituyentes se seleccionan independientemente y pueden ser

los mismos o diferentes. Lo mismo se aplica para W. Análogamente cuando m es 2 ó 3, entonces los grupos R^a se seleccionan independientemente de modo que puedan ser los mismos o diferentes y, análogamente, cuando n es 2 ó 3, entonces los grupos R^2 se seleccionan independientemente de modo que puedan ser los mismos o diferentes.

El término C_{3-13} cicloalquilo incluye sistemas monocíclico, bicíclico, tricíclico y espiro por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

El término heteroarilo significa un anillo monocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, aromático o un anillo bicíclico, de 9 ó 10 miembros, con hasta cinco heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Grupos heteroarilo aromáticos apropiados incluyen, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo. Preferiblemente furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolil tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5- triazenilo y, más preferiblemente, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo o piridilo.

Grupos heterocíclico apropiados, de 5 a 8 miembros, saturados o parcialmente insaturados, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre incluyen, por ejemplo tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2,3-dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, preferiblemente tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente,

tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo.

Grupos apropiados, en los cuales R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, incluyen metanosulfonilo, etanosulfonilo, n-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, 3-metilbutano-1-sulfonilo, 3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, mono, di o tri (fluoroetil)sulfonilo, 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfonilo, o 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfonilo.

Grupos apropiados, en los cuales R^1 representa un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, incluyen butoxi, pentilo, hexilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

Grupos en los cuales R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el que R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, incluyen fenilsulfonilo, tienilsulfonilo o piridilsulfonilo sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z.

En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más de los siguientes: i) fluoro, ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d representan independientemente H, un grupo C_{1-6} alquilo o grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d sea distinto de H, o iii) un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo b) R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: i) fluoro, ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d representan independientemente H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d sea distinto de H, o iii) un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo c) un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional

por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, d) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^a representa halo;

m es 0, 1, 2 ó 3;

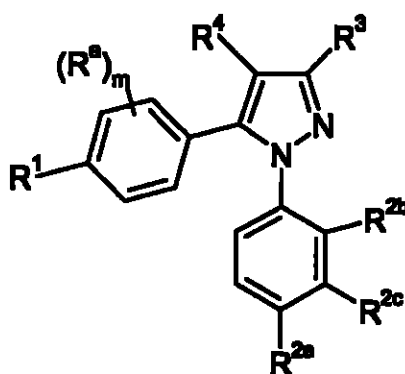
R^2 representa halo;

n es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa un grupo $CONR^7R^8$ en el cual R^7 representa H y R^8 representa un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por un grupo representado por W o R^8 representa un grupo $-(CH_2)_t$ Het en el cual t es 0 y Het representa piridilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-5} alquilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más fluoro; o R^3 representa un grupo $CONHNR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino o morfolino; y

R^4 representa H, halo o un grupo C_{1-6} alquilo, que se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro; Z representa halo; y W representa un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IA



IA

en la cual R^1 es

- a) un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
- b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z,
- c) un grupo $R^5S(O)_2O$ o $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo

C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, en donde Z es como se define previamente, d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes o, e) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^a representa halo y m es 0, 1 ó 2;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^{2c} representa H o fluoro;

R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino o morfolino o R^3 representa un grupo $CONHR^8$, en el cual R^8 representa un grupo C_{5-7} cicloalquilo sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo o R^8 representa un piridilo sustituido de manera opcional; y

R^4 representa H, un grupo C_{1-3} alquilo o halo.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IA en el cual R^1 es

a) un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

b) un grupo de fórmula $fenil(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo

C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes o, e) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^a representa halo y m es 0, 1 ó 2;

R^{2a} representa cloro;



86

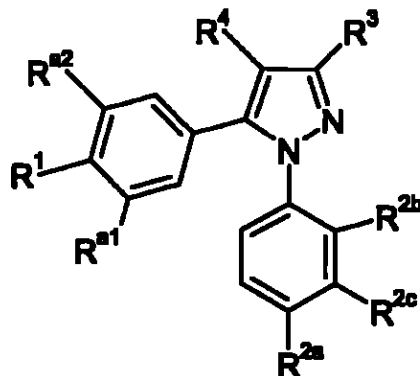
R^{2b} representa cloro;

R^{2c} representa H;

R^3 representa un grupo CONHR^7R^8 en el cual NR^7R^8 representa piperidino o morfolino o R^3 representa un grupo CONHR^8 en el cual R^8 representa un grupo C_{3-7} cicloalquilo sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-6} alcoxicarbonilo; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo o halo.

Un grupo particular adicional de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IB



IB

en la cual R^1 es

- a) un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
- b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z,
- c) un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ ó $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o
- d) un grupo de fórmula $(\text{R}^6)_3\text{Si}$ en el que R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R^{a1} representa halo o H;

R^{a2} representa halo o H;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

87

R^c representa halo o H;

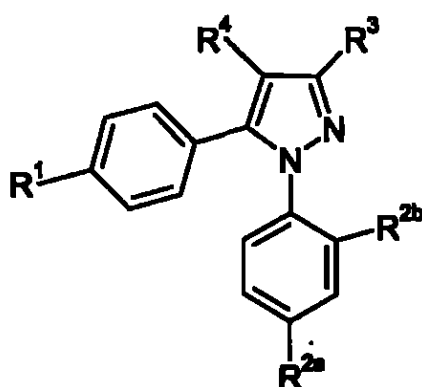
R^3 representa un grupo CONHR^7R^8 en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

En un grupo particular de compuestos de fórmula I, fórmula IA o fórmula IB, R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro.

En un grupo particular adicional de compuestos de fórmula I, fórmula IA o fórmula IB, R^1 representa un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ ó $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa un grupo hetroarilo sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z. En todavía un grupo más, R^1 representa un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro. En todavía un grupo particular adicional de compuestos de fórmula I, fórmula IA o fórmula IB, R^1 representa un grupo de fórmula $(\text{R}^6)_3\text{Si}$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IC



IC

en el cual R^1 es

- a) un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
- b) un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

9f

88

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo CONHR^7R^8 en el cual NR^7R^8 representa piperidino o morfolino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo o halo.

En un grupo particular de compuestos de fórmula IC, R^1 es un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido por uno o más fluoro. Más particularmente R^1 es un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$, en el cual R^5 representa un grupo C_{3-6} alquilo sustituido por uno o más fluoro.

Siguen ahora valores adicionales de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^a en compuestos de fórmula I, fórmula IA, fórmula IB, o fórmula IC. Se entenderá que tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

R^1 representa 4,4,4-trifluorobutoxi, n-butilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfoniloxi, 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfoniloxi, propoxycarboniloxi, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi, N-etil-2-aminoetoxi, N-terc-butoxicarbonil-N-etil-2-aminoetoxi, 3-metilbutano-1-sulfoniloxi, 3,3-dimetilbutano-1-sulfoniloxi, 5-cloro-2-tienilsulfoniloxi, 2-tienilsulfoniloxi o 3-piridilsulfoniloxi.

R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro. R^1 representa 4,4,4-trifluorobutoxi, n-butilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfoniloxi, 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfoniloxi, propoxycarboniloxi, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi, N-etil-2-aminoetoxi, o N-terc-butoxicarbonil-N-etil-2-aminoetoxi.

R^1 representa 4,4,4-trifluorobutoxi, n-butilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfoniloxi, 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfoniloxi o propoxycarboniloxi.

R^1 representa 4,4,4-trifluorobutoxi, n-butilsulfoniloxi o n-propilsulfoniloxi.

R^2 representa cloro o fluoro y n es 2 ó 3.

R^3 representa *N*-(piperidin-1-il)carbamoilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-il] amino}carbonilo, morfolin-4-ilcarbamoilo o *N*-(1-metoxycarbonil-1-ciclopentil)carbamoilo.

R^4 representa C_{1-4} alquil o halo. R^4 representa metilo o bromo.
 m es 0 ó, cuando m es 1 ó 2, R^a representa fluoro.

En un grupo particular adicional de compuestos de fórmula I, fórmula IA, fórmula IB, o fórmula IC o cualesquiera incorporaciones de las mismas, R^3 representa *N*-(piperidin-1-il)carbamoilo.

"Sal farmacéuticamente aceptable", donde tales sales son posibles, incluye sales de adición de base y adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo una sal de un compuesto de fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de sodio, calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química dada, o nombre, abarcará todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y sus racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, en donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, tales como hidratos, por ejemplo. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de un racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación de mezclas de isómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello.

Alternativamente, los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros se incluyen en el ámbito de la invención. Donde sea posible, todos los tautómeros, se incluyen en el ámbito de la invención. La presente invención abarca asimismo compuestos que contienen uno o más isótopos por ejemplo ^{14}C , ^{13}C o ^{19}F y su uso como compuestos isotópicamente marcados para estudios metabólicos y farmacológicos.

La presente invención abarca además profármacos de un compuesto de fórmula I, es decir compuestos que se convierten en un compuesto de fórmula I *in vivo*.

Las siguientes definiciones se aplicarán de principio a fin de la especificación y las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se especifique o indique otra cosa, el término "alquilo" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada. Ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, hexilo e isohexilo. Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario.

A menos que se especifique o indique otra cosa, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como ya se definió.

A menos que se especifique o indique otra cosa, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

Compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido butano-1-sulfónico;

piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

Duf

91

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfónico;

[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

metil 1-{{{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-{4[(propilsulfonil)oxi] fenil}-1*H*-pirazol-3-il)carbonil}amino}ciclopentanecarboxilato;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-fenil éster propil éster de ácido carbónico;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil tiofen-2-sulfonato;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil piridin-3-sulfonato;

terc-Butil [2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenoxi)etil]etilcarbarnato;

1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(etilamino)etoxi]fenil}-4-metil-*N*-piperidin-1-il-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil 3-metilbutano-1-sulfonato;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato;

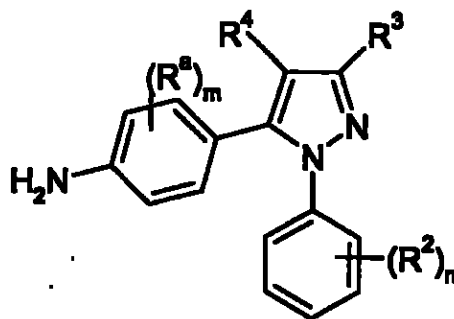
4-[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)-1*H*-pirazol-5-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato;

1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]fenil}-4-metil-*N*-piperidin-1-il-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

4-[2-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico; y
4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Métodos de preparación

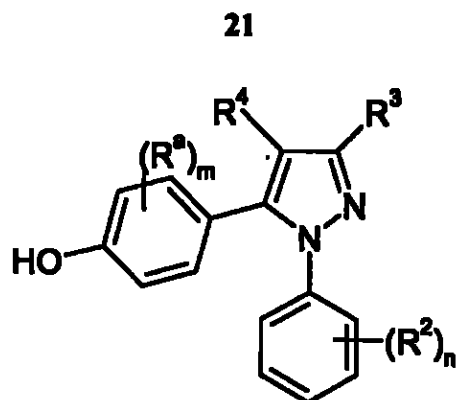
Compuestos de fórmula I, en la cual R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2NH$, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la cual R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen previamente, con un agente sulfonante de fórmula R^5SO_2L , en la cual R^5 es como se definen previamente y L representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el rango de $-25^\circ C$ a $150^\circ C$.

Compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o b) un grupo de fórmula $fenil(CH_2)_pO-$ en la cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o c) un grupo $R^5S(O)_2O$, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



III

en la cual R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen previamente con

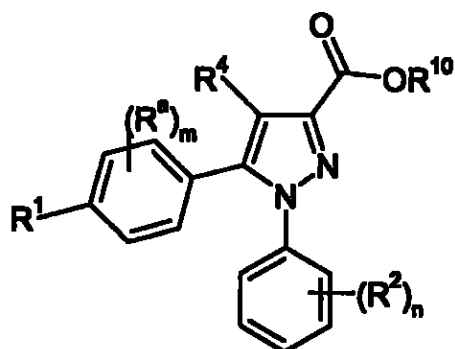
a) un agente alquilante de fórmula R^9X en la cual R^9 representa un grupo C_{1-3} alquilo sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro y X representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo o yodo, en un disolvente inerte, por ejemplo acetona, en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ; o

b) un agente alquilante de fórmula R^9X en la cual R^9 representa un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_p-$, en la cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , y X representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo o yodo, en un disolvente inerte, por ejemplo acetona, en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ; o

c) un agente sulfonante de fórmula R^5SO_2L en la cual R^5 es como se define previamente y L representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ; respectivamente.

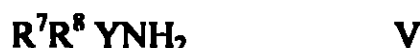
Compuestos de fórmula I, en la cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^3 representa un grupo $X-Y-NR^7R^8$ en el cual X es CO , Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo y R^7 y R^8 son como se definen previamente, pueden prepararse asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV

22



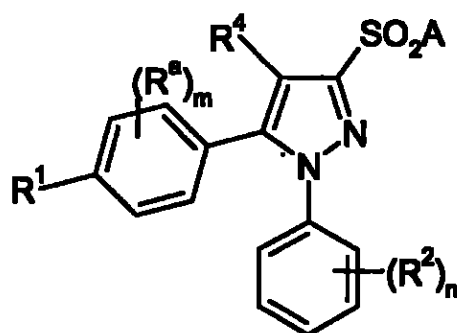
IV

en la cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^{10} representa un grupo C_{1-6} alquilo con un compuesto de fórmula V



en la cual Y , R^7 y R^8 son como se definen previamente o su sal en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en la presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo trimetilaluminio, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ;

Compuestos de fórmula I, en donde R^3 representa un grupo $X-Y-NR^7R^8$ en el cual X es SO_2 , Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo y R^7 y R^8 son como se definen previamente, pueden prepararse asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI

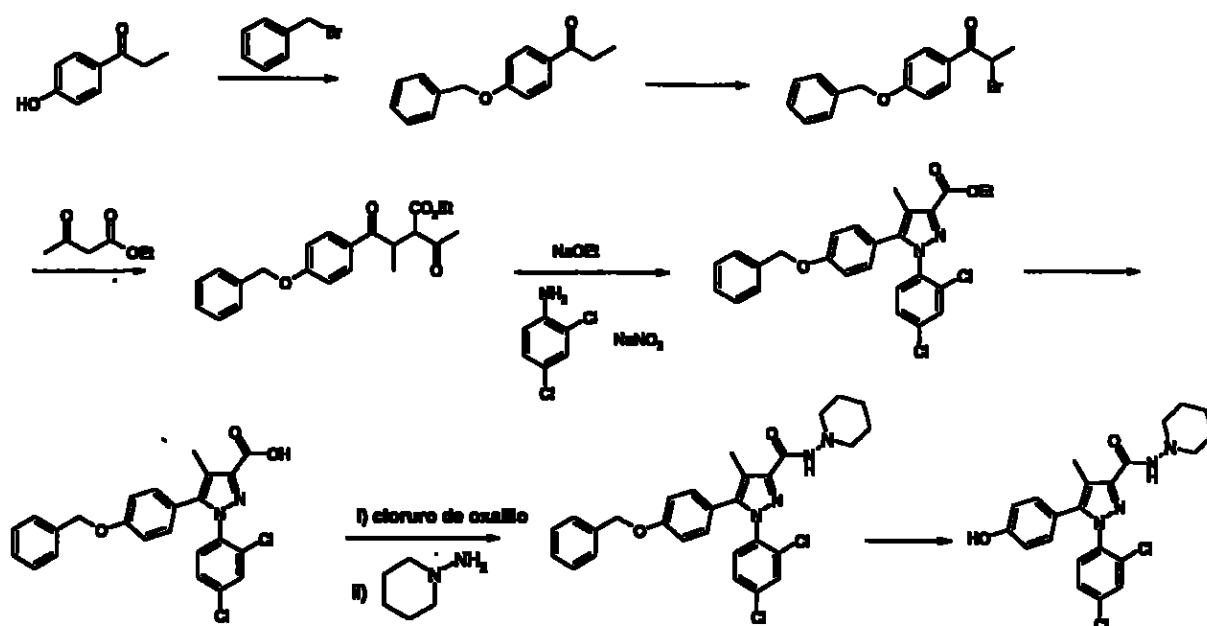


VI

en el cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y A representa un grupo saliente, por ejemplo halo, verbigracia cloro, con un compuesto de fórmula V en la cual Y , R^7 y R^8 son como se definen

previamente o su sal en un disolvente inerte, por ejemplo THF o diclorometano en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o piridina, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C .

Compuestos de fórmula III, IV y VI pueden prepararse por métodos análogos al siguiente método.



Se considera que ciertos compuestos intermedios son novedosos y forman parte de la presente invención. Se observará por los expertos en el arte que durante la secuencia de reacción ciertos grupos funcionales requerirán protección seguida por desprotección en una fase apropiada; véase "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) por Greene y Wuts.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por las vías oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea u otras vías inyectable, sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una base libre, o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, en una formulación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente por

96
96

tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis.

Dosis diarias apropiadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.001-10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-1 mg/kg de peso corporal.

Formulaciones orales particularmente preferidas son tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por los expertos en el arte para ofrecer dosis del compuesto activo en el intervalo entre 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee igualmente una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención del aumento de peso (verbigracia, inducido por medicación o subsiguiente al abandono del cigarrillo), para la modulación del apetito y/o saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atración", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos y/o trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y trastornos esquizo-afectivos, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos en el control de impulsos (verbigracia, síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de la atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neuronales tales como demencia y disfunción cognitiva y/o de la memoria (verbigracia, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia del envejecimiento, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, y demencia leve del

~~10~~

97

envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (verbigracia Esclerosis Múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos asociados con demielinización, trastornos neuroinflamatorios (verbigracia, síndrome de Guillain- Barré).

Además los compuestos son potencialmente útiles para la prevención o tratamiento de dependencia y trastornos y comportamientos adictivos (verbigracia, abuso de alcohol y/o drogas, adicción patológica al juego, cleptomanía), trastornos de abstinencia de drogas (verbigracia, abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioideos; abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias), estado de ánimo inducido por alcohol y/o drogas, ansiedad y/o trastorno del sueño con iniciación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas. Los compuestos son asimismo potencialmente útiles para la prevención o tratamiento de disfunciones neuronales tales como distonías, discinesias, acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de la vigilia, trastornos del sueño (verbigracia, arquitectura de sueño alterado, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño), trastornos del dolor, trauma craneal.

De igual modo, los compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, inmunitarios (verbigracia, arteriosclerosis, angina pectoris, ritmos cardíacos anormales, y arritmias, deficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, apoplejía cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos

✗

98

(verbigracia enfermedades que muestran actividad metabólica reducida o disminución del gasto energético en reposo ("*resting energy expenditure*") como porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerancia anormal a la glucosa, alteración a la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de hipoventilación - obesidad (síndrome de Pickwick), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles de colesterol HDL bajos y/o de colesterol LDL altos, niveles bajos de adiponectina), trastornos reproductivos y endocrinos (verbigracia tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento de infertilidad o como anticonceptivo, anomalías menstruales/emenopatía, enfermedad de ovario poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), sujetos con deficiencias de hormona del crecimiento, hirsutismo en mujeres, variante normal de talla baja) y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio (verbigracia asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y gastrointestinal (verbigracia disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, émesis, náusea, enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

Asimismo los compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos dermatológicos, neoplasias malignas (verbigracia cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello del útero, vesícula biliar, ducto biliar), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, trastornos del tracto urinario y trastornos inflamatorios (verbigracia *arthritis deformans*, inflamación, secuelas inflamatorias de encefalitis viral, osteoartritis) y trastornos ortopédicos. Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de acalasia (esofágica).

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula I como se define anteriormente para uso como un medicamento.



99

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de la pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención de la ganancia de peso (verbigracia, inducida por la medicación o subsiguiente al dejar de fumar), para modulación del apetito y/o la saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atracón", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos y/o trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y trastorno esquizo-afectivo, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio depresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de control de impulsos (verbigracia, síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de la atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neuronales tales como demencia y disfunción cognitiva y/o de la memoria (verbigracia, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, y demencia leve del envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (verbigracia esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (verbigracia, síndrome de Guillain-Barré).

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dependencia y trastornos y comportamientos adictivos (verbigracia, abuso de alcohol y/o drogas, adicción patológica al juego, cleptomanía), trastornos de abstinencia de drogas (verbigracia, abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioideos; abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica con o sin alteraciones de la percepción; delirio por

abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias), estado de ánimo inducido por alcohol y/o drogas, ansiedad y/o trastorno del sueño con iniciación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de disfunciones neuronales tales como distonías, discinesias, acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de la vigilia, trastornos del sueño (verbigracia, arquitectura de sueño alterado, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño), trastornos del dolor, trauma craneal.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos cardiovasculares, inmunitarios (verbigracia, arteriosclerosis, angina pectoris, ritmos cardíacos anormales, y arritmias, deficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, apoplejía cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (verbigracia enfermedades que muestran actividad metabólica reducida o disminución del gasto energético en reposo como porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricalcemia, tolerancia anormal a la glucosa, alteración a la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de hipoventilación - obesidad (síndrome de Pickwick), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles de colesterol HDL bajos y/o de colesterol LDL altos, niveles bajos de adiponectina), trastornos reproductivos y endocrinos (verbigracia



tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento de infertilidad o como anticonceptivo, anomalías menstruales/emenopatía, enfermedad de ovario poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), sujetos con deficiencias de hormona del crecimiento, hirsutismo en mujeres, variante normal de talla baja) y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio (verbigracia asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y gastrointestinal (verbigracia disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, émesis, náusea, enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento el tratamiento o profilaxis de trastornos dermatológicos, neoplasias malignas (verbigracia cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello del útero, vesícula biliar, ducto biliar), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, trastornos del tracto urinario y trastornos inflamatorios (verbigracia *arthritis deformans*, inflamación, secuelas inflamatorias de encefalitis viral, osteoartritis) y trastornos ortopédicos. En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la prevención o el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de la pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención de la ganancia de peso (verbigracia, inducida por la medicación o subsiguiente al dejar de fumar), para modulación del apetito y/o la saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atracon", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos y/o trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y trastorno esquizo-afectivo, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos

obsesivo-compulsivos, trastornos de control de impulsos (verbigracia, síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de la atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neuronales tales como demencia y disfunción cognitiva y/o de la memoria (verbigracia, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia' de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, y demencia leve del envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (verbigracia esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (verbigracia, síndrome de Guillain-Barré).

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la profilaxis o el tratamiento de dependencia y trastornos y comportamientos adictivos (verbigracia, abuso de alcohol y/o drogas, adicción patológica al juego, cleptomanía), trastornos de abstinencia de drogas (verbigracia, abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioideos; abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias), estado de ánimo inducido por alcohol y/o drogas, ansiedad y/o trastorno del sueño con iniciación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la prevención o tratamiento de disfunciones neuronales tales como distonías, discinesias, acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de la vigilia, trastornos del sueño (verbigracia, arquitectura de sueño alterado, apnea del sueño, apnea del

103

103

sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño), trastornos del dolor, trauma craneal. En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la profilaxis o tratamiento de trastornos cardiovasculares, inmunitarios (verbigracia, arteriosclerosis, angina pectoris, ritmos cardiacos anormales, y arritmias, deficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, apoplejía cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (verbigracia enfermedades que muestran actividad metabólica reducida o disminución del gasto energético en reposo como porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricalcemia, tolerancia anormal a la glucosa, alteración a la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de hipoventilación - obesidad (síndrome de Pickwick), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles de colesterol HDL bajos y/o de colesterol LDL altos, niveles bajos de adiponectina), trastornos reproductivos y endocrinos (verbigracia tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento de infertilidad o como anticonceptivo, anomalías menstruales/emenopatía, enfermedad de ovario poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), sujetos con deficiencias de hormona del crecimiento, hirsutismo en mujeres, variante normal de talla baja) y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio (verbigracia asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y gastrointestinal (verbigracia disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, émesis, náusea,

enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

En aún un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la profilaxis o tratamiento de trastornos dermatológicos, neoplasias malignas (verbigracia cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello del útero, vesícula biliar, ducto biliar), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, trastornos del tracto urinario y trastornos inflamatorios (verbigracia *arthritis deformans*, inflamación, secuelas inflamatorias de encefalitis viral, osteoartritis) y trastornos ortopédicos.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de la pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención o reversión de la pérdida de peso (verbigracia, rebote, inducido por la medicación o subsiguiente al dejar de fumar), para la modulación del apetito y/o saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atracción", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales).

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y enfermedades relacionadas, y trastornos neuronales tales como demencia, trastornos neuronales (verbigracia esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. De igual modo, los compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades

relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal (verbigracia diarrea). Además, los compuestos son potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de abuso prolongado, adicción y/o indicaciones de reincidencia, verbigracia en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) y/o en el tratamiento de síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc). Los compuestos pueden eliminar también el aumento de peso que acompaña normalmente el dejar de fumar.

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula I como se define anteriormente para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y enfermedades relacionadas, trastornos neuronales tales como demencia, trastornos neuronales (verbigracia esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal (verbigracia diarrea), e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o en el tratamiento de síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc).

En todavía una aspecto adicional la presente invención provee un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos tales como esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y enfermedades relacionadas, trastornos

neuronales tales como demencia, trastornos neuronales (verbigracia esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal (verbigracia diarrea), e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o en el tratamiento de síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad, verbigracia por la reducción del apetito y peso corporal, mantenimiento de la reducción de peso y prevención del rebote.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse igualmente para prevenir o revertir la ganancia de peso inducida por la medicación, verbigracia ganancia de peso causada por tratamiento(s) antipsicóticos (neurolepticos). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse asimismo para prevenir o revertir la ganancia de peso asociada con dejar de fumar.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de obesidad, tal como medicamentos anti-obesidad, que afectan el gasto energético, glucólisis, gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis, lipogénesis, absorción de grasa, almacenamiento de grasa, excreción de grasa, mecanismos de hambre y/o saciedad y/o antojos, apetito/motivación, ingesta de alimentos, o motilidad gastrointestinal.

Los compuestos de la invención pueden combinarse además con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con

obesidad tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes, apnea del sueño, asma, trastornos cardiacos, arteriosclerosis, enfermedades macro- y microvasculares, esteatosis hepática, cáncer, trastornos de las articulaciones, y trastornos de la vesícula biliar. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede emplearse en combinación con otro agente terapéutico que baja la presión sanguínea o que disminuye la proporción LDL:HDL o un agente que ocasiona una disminución en los niveles en circulación del colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina los compuestos de la invención pueden combinarse asimismo con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con microangiopatías.

Los compuestos de la invención pueden emplearse junto con otras terapias para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Éstos incluyen medicamentos de biguanida, insulina (análogos sintéticos de insulina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede administrarse en asociación con un agente modulador PPAR. Los agentes moduladores PPAR incluyen pero no se limitan a un agonista PPAR alfa y/o gamma, o sus sales, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Agonistas PPAR alfa y/o gamma apropiados, sus sales, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte.

Además, la combinación de la invención puede utilizarse en conjunción con una sulfonilurea. La presente invención incluye igualmente un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen pero no se limitan a inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Un inhibidor apropiado de HMG-CoA reductasa es una estatina.

En la presente solicitud, el término "agente reductor de colesterol" incluye asimismo modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

Del mismo modo, la presente invención incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT). La presente invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con una resina que se fija al ácido biliar.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un agente secuestrante de ácido biliar, por ejemplo colestipol o colestiramina o colestagel.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

un inhibidor de CETP (proteína de transporte de colesteril éster);

un antagonista de absorción de colesterol;

un inhibidor de MTP;

un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta;

un compuesto de fitosterol;

probucol;

un anti-coagulante;

un ácido graso omega-3;

otro compuesto anti-obesidad por ejemplo sibutramina, fentermina, orlistat, bupropion, efedrina, tiroxina;

un compuesto antihipertensor por ejemplo un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista de receptor de

angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador α -adrenérgico, un bloqueador β -adrenérgico, un bloqueador α/β -adrenérgico mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un modulador de hormona concentradora de melanina (MCH);

un modulador de receptor NPY;

un modulador de receptor de orexina;

un modulador de proteína cinasa dependiente de fosfoinositida (PDK); o

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, GR, $ERR\alpha$, β , $PPAR\alpha$, β , γ y $ROR\alpha$;

un agente modulador de transmisión de monoamina, por ejemplo un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de recaptación de noradrenalina (NARI), un inhibidor de recaptación de noradrenalina-serotonina (SNRI), un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI), un agente antidepresor tricíclico (TCA), un antidepresor serotoninérgico específico y noradrenérgico (NaSSA);

un agente antipsicótico por ejemplo olanzapina y clozapina;

un modulador de receptor de serotonina;

un modulador de receptor de leptina/leptina;

un modulador de receptor de ghrelin/ghrelin;

inhibidor de DPP-IV;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de dietas muy bajas en calorías (VLCD) o dietas bajas en calorías (LCD).



Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por consiguiente, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un kit que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un kit que comprende:



///

- a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención se provee un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

Más aún, un compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones asociadas con obesidad (tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, tolerancia anormal a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, esteatohepatitis no alcohólica, osteoartritis y algunas neoplasias malignas) y enfermedades neuronales y psiquiátricas.

Se entenderá que existen definiciones médicamente aceptadas de obesidad y sobrepeso. Un paciente puede identificarse, por ejemplo, midiendo el índice de masa corporal (BMI), que se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la altura en m^2 , y comparando el resultado con las definiciones.

Actividad Farmacológica

Los compuestos de la presente invención son activos contra el producto receptor del gen CB1. La afinidad de los compuestos de la invención por receptores cannabinoides centrales se demuestra en métodos descritos en Devane y colaboradores, Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605 o los descritos en WO01/70700 ó EP 656354. Alternativamente el análisis puede llevarse a cabo en la siguiente forma. 10 μ g de membranas preparadas de células establemente transfectadas con el gen CB1 se suspendieron en 200 μ l de 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA y 100 μ M GDP. A esto se agregó una concentración

EC₈₀ de agonista (CP55940), la concentración requerida del compuesto de prueba y 0.1 μCi [³⁵S]-GTPγS. Se dejó proseguir la reacción a 30°C por 45 minutos. Entonces se transfirieron mezclas a los filtros GF/B usando un colector de células y se lavó con tampón de lavado (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). A continuación los filtros se cubrieron con escintilante y se contaron por la cantidad de [³⁵S]-GTPγS retenida por el filtro.

Se mide la actividad en la ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en la presencia de una concentración EC₈₀ de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se fijan como actividad 0% y 100% respectivamente. Con varias concentraciones de ligando novedoso, la actividad se calcula como un porcentaje de la actividad máxima y se grafican. Los datos se ajustan usando la ecuación $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^{UD})))$ y el valor IC₅₀ se determina con la concentración requerida para producir la inhibición máxima media de GTPγS que se fija bajo las condiciones usadas.

Los compuestos de la presente invención son activos en el receptor de CB₁ (IC₅₀ < 1 micromolar). Los compuestos más preferidos tienen IC₅₀ < 200 nanomolar. Por ejemplo la IC₅₀ de Ejemplo 10 es 6.0nM y Ejemplo 11 es 6.4nM.

Se creen que los compuestos de la invención son antagonistas selectivos de CB₁ o agonistas inversos. La potencia, perfil de selectividad y propensión a efectos secundarios pueden limitar la utilidad clínica de los compuestos conocidos hasta ahora con supuestas propiedades antagonísticas/agonísticas inversas de CB₁. En este aspecto, la evaluación preclínica de los compuestos de la presente invención en modelos de función gastrointestinal y/o cardiovascular indica que ellos ofrecen ventajas significativas comparadas con agentes representativos antagonistas/agonistas inversos de CB₁ de referencia.

Los compuestos de la presente invención pueden brindar beneficios adicionales en términos de potencia, perfil de selectividad, biodisponibilidad, semi-vida en el plasma, permeabilidad sanguínea en el

cerebro, fijación de proteína en el plasma (por ejemplo fracción libre más elevada del fármaco) o solubilidad, comparados con agentes representativos antagonistas/agonistas inversos CB₁ de referencia.

La utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de obesidad y condiciones relacionadas se demuestra por una disminución en el peso corporal en ratones obesos inducidos con dieta de 'cafetería'. Ratones C57B1/6J hembras tuvieron acceso *ad libitum* a dieta de 'cafetería' densa en calorías (chocolate blando/pastelería tipo cacao, chocolate, queso graso y turrón) y alimentación estándar de laboratorio durante 8-10 semanas. Los compuestos a analizarse se administraron entonces sistémicamente (iv, ip, sc o po) una vez al día por un mínimo de 5 días, y se monitorearon los pesos corporales sobre una base diaria. La evaluación simultánea de la adiposidad se llevó a cabo mediante creación de imágenes de absorciometría de rayos x de energía doble (DEXA) con valores de referencia y terminación del estudio. La toma de muestras de sangre se llevó a cabo igualmente para analizar cambios en marcadores plasmáticos relacionados con obesidad.

Ejemplos

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DEA	dietilamina
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₃ N	trietilamina
Ex o EX	Ejemplo
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MeOH	metanol
MeCN	acetnitrilo

H8

115

rt o RT	temperatura de la sala
TEA	triethylamina
THF	tetrahydrofurano
t	triplete
s	singlete
d	doblete
q	cuartete
qvint	quintete
m	multiplete
br	amplio
bs	singlete amplio
dm	doblete de multiplete
bt	triplete amplio
dd	dublete de doblete

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ single quadrupole o Micromass LCZ single quadrupole, ambos equipados con interface de electroaspiración asistida neumáticamente (LC-MS). Las mediciones ^1H NMR se realizaron en un Varian Mercury 300 o un Varian Inova 500, que operaban con frecuencias ^1H de 300 y 500 MHz respectivamente. Las variaciones químicas se dan en ppm con CDCl_3 como estándar interno. Se empleó CDCl_3 como el disolvente para NMR, a menos que se especifique lo contrario. La purificación se llevó a cabo en HPLC semipreparativa (Cromatografía de Líquido de Alto Desempeño) con un colector de fracción desencadenado por masa, espectrómetro de masas Shimadzu QP 8000 single quadrupole equipado con una columna 19 x 100 mm C8. La fase móvil utilizada, si no se especifica otra cosa, fue acetonitrilo y tampón (0.1 M acetato de amonio: acetonitrilo 95:5).

Para el aislamiento de isómeros, se empleó una columna Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm de Ø). Heptano: acetato de etilo: DEA 95:5:0.1 se

utilizó como fase móvil (1 ml/min). La colección de las fracciones se guió usando un detector UV (330 nm).

Parámetros HPLC típicos para análisis de pureza:

Sistema HPLC: Agilent 1100

Columna: Zorbax Eclipse XDB-C8 150x4.6 mm

Tiempo de análisis: 15 min

Flujo: 1.5 ml/min

Fase móvil A: agua, 5% MeOH

B: MeOH

Temperatura: 40°C

Detector: Uv 240nm

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1

Paso A 1-(4-Benciloxifenil)propan-1-ona

4-Hidroxipropiofenona (15.0 g, 0.10 mol) se disolvió en acetona (200 ml) junto con carbonato de potasio (13.8 g, 0.10 mol). Se agregó bromuro de bencilo (17.1 g, 0.10 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo de un día para otro. Luego de enfriar a temperatura de la sala la mezcla se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para proporcionar 24.0 g (100%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso B 1-(4-Benciloxifenil)-2-bromopropan-1-ona

1-(4-Benciloxifenil)propan-1-ona (4.80 g, 20.0 mmol) se suspendió en ácido acético (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó bromo (3.20 g, 20.0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura de la sala, punto en el cual la mezcla de reacción era una solución amarilla clara. Luego de enfriar, se agregó agua (100 ml) y el producto se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dejando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6.17 g, 97%).

Paso C Etil éster de ácido 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico

Una solución de etóxido de sodio se generó de metal de sodio (0.53 g, 23.0 mmol) en 30 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregó acetoacetato de etilo (3.00 g, 23.0 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos esta solución se agregó a una solución de 1-(4-benciloxifenil)-2-bromo- propan-1-ona (6.17 g, 19.0 mmol) en etanol:tolueno (30:15 ml) y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro. Desarrollo ácido con 1 M HCl, extracción con acetato de etilo (3 x), lavado con salmuera, secado (Na₂SO₄), filtrado y evaporación dejaron un producto crudo purificado por cromatografía de destello (hexano: EtOAc 95: 5-70:30) proporcionando 5.18 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Paso D Ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de etóxido de sodio se generó de metal de sodio (0.19 g, 8.26 mmol) en 20 ml etanol absoluto. A esta solución se agregó etil éster de ácido 2-[2-(4-benciloxifenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico (2.13 g, 6.00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 30 minutos. Una solución previamente preparada de cloruro de 2,4-diclorofenildiazonio (preparada de 2,4-dicloroanilina (1.19 g, 7.30 mmol) en 3 ml 24% HCl y nitrito de sodio (0.52 g, 7.50 mmol) en 3 ml agua a 0 °C) se agregó en 5 porciones manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Luego de agitar a temperatura de la sala por 2.5 horas se agregó agua, y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (40 ml) y se agregó hidróxido de sodio (0.80 g, 20.0 mmol) en 10 ml de agua. Después de 2 horas de hervir bajo reflujo la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Luego de lavar, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70:30-50:50) proporcionando 1.84 g (68%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.



118

Paso E Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1.84 g, 4.07 mmol) se suspendió en diclorometano y se agregaron unas cuantas gotas de DMF seguido por la adición de cloruro de oxalilo (1.03 g, 8.14 mmol). La mezcla de reacción se hizo refluir por dos horas. Luego de enfriar a temperatura de la sala, el disolvente se retiró y el cloruro de ácido crudo se redisolvió en diclorometano y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (1.15 ml, 8.20 mmol) seguida por 1-aminopiperidina (0.5 ml, 4.50 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 horas. Se agregó agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 80: 20-70: 30) proporcionó 1.13 g (52%) del compuesto del título como un sólido.

Paso F Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Piperidin-1-il amida de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1.00 g, 1.87 mmol) se disolvió en 25 ml de etanol absoluto junto con 100 mg de paladio sobre carbón vegetal (10% Pd). La reacción se hidrogenó con un balón de un día para otro. La filtración, concentración y cromatografía de destello (hexano: EtOAc 50:50-EtOAc) proporcionó 0.83 g (100%) del compuesto del título como un sólido.

Paso G 4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (222 mg, 0.50 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó trietilamina (0.07 ml, 0.50 mmol). Se agregó cloruro de propanosulfonilo (71 mg, 0.50 mmol) a 0°C, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 horas. Se agregó agua y el producto se extrajo con diclorometano, se secó

(Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70: 30-50: 50) proporcionó un producto que recrystalizó de hexano: EtOAc para producir 135 mg (49%) del compuesto del título como un sólido blanco m.p. 190°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.66(1H, s amplio), 7.44-7.17 (7H, m), 3.25 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m), 1.17 (3H, t)

MS m/z 573 (M+Na)

Ejemplo 2

Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico de **Ejemplo 1, Paso F** (250 mg, 0.56 mmol) se disolvió en acetona (10 ml) y se agregó carbonato de potasio (77 mg, 0.56 mmol) seguido por 1-yodo-4,4,4-trifluorobutano (140 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se hizo hervir bajo reflujo de un día para otro, se concentró y se purificó por cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70:30- 60: 40) que proporcionó 130 mg (42%) de un sólido blanco que se trituró con hexano: EtOAc 95: 5 y se filtró.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.63 (1H, s amplio), 7.43 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.85-6.78 (2H, m), 4.05 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.40-2.19 (5H, s y m), 2.15-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m)

MS m/z 577 (M+Na). HPLC: 98.4%

Ejemplo 3

4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster de ácido butano-1-sulfónico

Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en **Ejemplo 1, Paso F** (350 mg, 0.78 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó trietilamina (0.11 ml, 0.78 mmol). Se agregó cloruro de butanosulfonilo

(0.12 g, 0.78 mmol) a 0°C, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70: 30-50: 50) proporcionó un producto que recristalizó de hexano: EtOAc para producir 200 mg (45%) del compuesto del título como un sólido.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.48-7.19 (8H, m), 3.29 (2H, m), 2.96 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.64-1.50 (4H, m), 1.02 (3H, t)

Ejemplo 4

4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Paso A Morfolin-4-ilamida de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en Ejemplo 1, Paso D (1.18 g, 2.6 mmol) en 25 ml CH₂Cl₂ se agregaron 2 gotas de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0.44 ml, 5.2 mmol). La mezcla se hizo hervir bajo reflujo por 2 horas, se enfrió a temperatura de la sala y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 25 ml CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (0.73 ml, 5.2 mmol) seguida por 1-aminopiperidina (0.28 ml, 2.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala por 3 horas. Se agregó agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano: EtOAc 1:2, EtOAc) proporcionó 215 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso B Morfolin-4-ilamida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Morfolin-4-ilamida de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (215 mg, 0.40 mmol) se disolvió en 20 ml CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota tribromuro de boro (78 µl,

24

0.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 2.5 horas. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 1:2, EtOAc) proporcionó 180 mg (99%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso C 4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Una solución de morfolin-4-ilamida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (180 mg, 0.40 mmol) en 10 ml CH_2Cl_2 se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (561, 0.40 mmol) seguida por cloruro de 1-propanosulfonilo (45 μl , 0.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 5 horas.

Se agregó agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano: EtOAc 1:2) proporcionó 82 mg (46%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.7 (1H, s), 7.5-7.4 (1H, m), 7.4-7.1 (6H, m), 3.9-3.8 (4H, m), 3.3-3.2 (2H, m), 3.0-2.9 (4H, m), 2.4 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.2 (3H, t).

MS m/z 576 (M+Na). HPLC: 98.0%.

Ejemplo 5

4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fen-il éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico

Paso A Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en Ejemplo 1, Paso E (330 mg, 0.62 mmol) se disolvió en 20 ml CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota bromuro de boro (120 μl , 1.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 1 hora. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron.

Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 1:3, EtOAc) proporcionó 130 mg (47%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso B 4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico

Una solución de piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (130 mg, 0.30 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (42 µl, 0.30 mmol) seguida por 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonyl cloruro (59 mg, 0.30 mmol), adquirido de Manchéster Organics (pero puede prepararse igualmente en una manera análoga al método descrito en WO200010968 para 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfonyl cloruro), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 horas, se agregó agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 7:3, 6:4) proporcionó 150 mg (82%) del compuesto del título como un sólido blanco m.p. 160 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7 (1H, s amplio), 7.5-7.2 (7H, m), 3.6-3.5 (2H, m), 3.0-2.7 (6H, m), 2.4 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m).

MS m/z 628 (M+Na). HPLC: 92.5%.

Ejemplo 6

4-[2-(2,4-Diclorofen-4-metil (piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfónico

Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en Ejemplo 5, Paso A (0.49 g, 1.20 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (0.67 ml, 4.8 mmol) seguida por 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfonyl cloruro, preparado como se describe en WO200010968, (0.38 g, 1.80mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 1:1 - EtOAc) seguida por

recristalización (hexano: EtOAc) proporcionó 0.32 g (43%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H NMR(CDCl_3): δ 7.80 (1H, s amplio), 7.50-7.19 (7H, m), 3.40 (2H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.50-2.20 (7H, s y m), 1.92-1.70 (4H, m), 1.57-1.40 (2H, m).

MS m/z 641 ($M+\text{Na}$)

HPLC: 96.5%

Ejemplo 7

Ácido propan-1-sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster

Paso A 1-(4-Benciloxi-3,5-difluorofenil)-propan-1-ona

1-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenil)propan-1-ona (5.00 g, 26.9 mmol) se disolvió en acetone (100 ml) junto con carbonato de potasio (3.90 g, 28.2 mmol). Se agregó bromuro de bencilo (4.82 g, 28.2 mmol) y la mezcla de reacción se hizo hervir bajo reflujo de un día para otro. Luego de enfriar a temperatura de la sala, la mezcla se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar 7.43 g (100%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso B 1-(4-Benciloxi-3,5-difluorofenil)-2-bromopropan-1-ona

1-(4-Benciloxi-3,5-difluorofenil)propan-1-ona (7.43 g, 26.9 mmol) se suspendió en ácido acético (35 ml). Se agregó bromo (4.28 g, 26.8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó dos horas a temperatura de la sala punto en el cual la mezcla de reacción era una solución amarilla clara. Luego de enfriar, se agregó agua helada (100 ml) y el producto se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó dejando 9.30 g (98%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Paso C Etil éster de ácido 2-acetil-4-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-3-metil-4-oxobutírico

Una solución de etóxido de sodio se generó de metal de sodio (0.74 g, 32.0 mmol) en 40 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregó acetoacetato de etilo (4.16 g, 32.0 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos esta solución se agregó a una solución de 1-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-2-bromopropan-1-ona (9.30 g, 26.2 mmol) en etanol:tolueno (40:20 ml) y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro. Desarrollo ácido con 1 M HCl, extracción con acetato de etilo (3 x), lavado con salmuera, secado (Na₂SO₄), filtración y evaporación dejaron un producto crudo purificado por cromatografía de destello (hexano: EtOAc 95: 5-70: 30) proporcionando 6.95 g (66%) del compuesto del título como un aceite.

Paso D Ácido 5-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofen-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de etóxido de sodio se generó de metal de sodio (0.53 g, 22.0 mmol) en 60 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregó etil éster de ácido 2-acetil-4-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-3-metil-4-oxobutírico (6.95 g, 17.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 30 minutos. Una solución previamente preparada de cloruro de 2,4-diclorofenildiazonio (preparado de 2,4-dicloroanilina (3.39 g, 21.0 mmol) en 9 ml 24% HCl y nitrito de sodio (48 g, 21.0 mmol) en 3 ml de agua a 0°C) se agregó en 5 porciones manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Luego de agitar a 0°C por 2 horas la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura de la sala y se agitó de un día para otro. Se agregó agua, el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron dejando 9.20 g del etil éster crudo como un aceite.

El residuo (9.20 g) se disolvió en etanol (120 ml) y se agregó hidróxido de sodio (2.30 g, 57.5 mmol) en 15 ml de agua. Luego de 2 horas de ebullición bajo reflujo la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Luego de lavar, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía de destello (hexano: EtOAc: AcOH 80:20:2-hexano: EtOAc:AcOH 50:50:2)

proporcionando 5.46 g (65%, dos pasos) del compuesto del título como un sólido.

Paso E Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Ácido 5-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (5.46 g, 11.2 mmol) se suspendió en diclorometano (60 ml) y se agregaron unas cuantas gotas de DMF seguidas por la adición de cloruro de oxalilo (4.70 ml, 55.8 mmol). La mezcla de reacción se hizo hervir bajo reflujo por 1.5 horas. Luego de enfriar a temperatura de la sala el disolvente se retiró y el cloruro de ácido crudo se redisolvió en diclorometano, se enfrió a 0°C, se agregó Et₃N (3.10 ml, 22.2 mmol) seguido por 1-aminopiperidina (1.2 ml, 11.2 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x), los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 80: 20-70: 30) proporcionó 1.86 g (30%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

Paso F Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-hidroxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H pirazol-3-carboxílico (1.86 g, 3.25 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano y se enfrió a -78°C. Lentamente se agregó BBr₃ (0.60 ml, 6.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Se agregó agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 50: 50) proporcionó 0.64 g (41%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Paso G Ácido propan-1-sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster

Piperidin-1-ilamida de 5-(4-Hidroxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.64 g, 1.32 mmol) se disolvió en

diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (0.18 ml, 1.32 mmol) seguida por cloruro de propanosulfonilo (0.19 g, 1.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70:30- 50:50) proporcionó 410 mg (53%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.66 (1H, s amplio), 7.60-7.24 (4H, m), 6.97-6.78 (1H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.02-2.80 (4H, m), 2.40 (3 H, s), 2.20-2.00 (2H, m), 1.92-2.72 (4 H, m), 1.60-1.40 (2 H, m), 1.08 (3H, t).

MS m/z 609 (M+Na). HPLC: 97.5%.

Ejemplo 8

4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Paso A Etil éster de ácido 4-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxobutírico

A una solución de LiHMDS (88 ml, 1M in THF) en éter (50 ml) bajo nitrógeno a -78°C se agregó durante 1 hora una suspensión de 1-(4-benciloxifenil)etanona (20 g, 88.4 mmol) disuelta en éter (150 ml) y THF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora y luego se agregó éster dietílico de ácido oxálico (14.2 g, 97.2 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura de la sala y luego se dejó de un día para otro. La mezcla de reacción se diluyó con pentano (90 ml) y el producto crudo se precipitó como una sal de litio. El sólido recogido (27.2 g) se secó bajo vacío y se usó directamente en el siguiente paso.

Paso B Etil éster de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Etil éster de ácido 4-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxobutírico (27.2 g, como sal de Li del paso anterior) se suspendió en etanol (350 ml) y se agregó 2,4-diclorofenilhidrazina (17.8 g, 83.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. El disolvente se retiró entonces bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético y la mezcla

resultante se hizo refluir por 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1L) y luego se lavó con NaHCO₃ saturado (6x250 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, 20% EtOAc en heptano). La fracción de producto se concentró bajo presión reducida y el material restante se purificó aún más por recristalización (acetato de etilo/heptano) para producir un sólido blanco (19.6, 57% sobre 2 pasos).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 4.45 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 8H).

MS: 467(M+1).

Paso C Etil éster de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de etil éster de ácido 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (735 mg, 1.57 mmol) y (CH₃)₂S (0.58 ml, 7.86 mmol) en diclorometano (30 ml) bajo nitrógeno se agregó BF₃-dietil eterato (1.0 ml, 7.86 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. A continuación se agregó más (CH₃)₂S (0.58 ml, 7.86 mmol) y BF₃-dietil eterato (1.0 ml, 7.86 mmol) y la mezcla resultante se agitó por otros 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano a 80ml y se lavó con agua (3x30 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un sólido blanco (573 mg, 96%). El material crudo se utilizó directamente.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 4.44 (q, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 3H). MS: 375 (M-1).

Paso D Etil éster de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propan-1-sulfoniloxi)-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Etil éster de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (510 mg, 1.35 mmol) se suspendió en diclorometano (20 ml) bajo nitrógeno y se agregó trietilamina (0.75 ml, 5.4 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota 1-propanosulfonil cloruro

~~131~~

128

(0.30 ml, 2.7 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó entonces a 40 ml con diclorometano y luego se lavó con NaHCO₃ saturado (3x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite (0.64 g, 98%). El material crudo se utilizó sin posterior purificación. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.01(m, 2H), 3.23 (m, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.19-7.46 (m, 7H).

MS: 483 (M+1).

Paso E 4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Clorhidrato de 1-aminopiperidina (36 mg, 0.26 mmol) se disolvió en tolueno (1.0 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0.17 ml) a temperatura de la sala. La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura de la sala por 40 minutos. Esta mezcla se agregó entonces a una suspensión agitada de etil éster de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-[4-(propan-1-sulfoniloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (42 mg, 0.087 mmol) en DCM (1.0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C de un día para otro. La reacción se atemperó por adición de agua y luego se repartió en porciones entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x10 ml) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa, C8 columna, 5-100% acetonitrilo en agua (tampón: 0.1 M acetato de amonio). La fracción de producto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua varias veces. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó por congelamiento para producir un sólido blanco (26 mg, 55%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.11 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 1H).

MS: 537(M+1).

Ejemplo 9

4-[4-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Paso A Etil éster de ácido 4-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propan-1-sulfoniloxi) fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Etil éster de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propan-1-sulfoniloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en **Ejemplo 8, Paso D** (597 mg, 1.23 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se agregó bromo (0.06 ml, 1.23 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó más bromo (0.06 ml, 1.23 mmol) y la mezcla se agitó por otras 20 horas.

La mezcla de reacción se diluyó a 80 ml con diclorometano y luego se lavó con NaHCO₃ saturado (40 ml), 20% Na₂S₂O₅ (40 ml), NaHCO₃ saturado (2x40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite anaranjado (0.598, 73%). El material crudo se utilizó sin purificación posterior. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.2-7.46 (m, 7H). MS: 561

Paso B 4-[4-Bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Este compuesto se preparó en manera similar a la descrita en **Ejemplo 8 Paso E** haciendo reaccionar etil éster de ácido 4-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propan-1-sulfoniloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico con clorhidrato de 1-aminopiperidina para producir 26mg del compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 25%

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 7.21-7.45 (m, 7H)

MS: 615.

Ejemplo 10

Metil 1-{[(1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-{4[(propilsulfonil)oxi] fenil}-1H-pirazol-3-il)carbonil]amino}ciclopentanecarboxilato

37

130

Paso A Clorhidrato de metil 1-aminociclopentanocarboxilato

Cloruro de tionilo (1.5 ml) se disolvió en metanol (15 ml) y se vertió sobre ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (100 mg, 0.774 mmol). La mezcla se hizo refluir 1 hora. El disolvente se evaporó para producir el producto (107 mg, 77%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 9.00-8.60 (br, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.23 (s, 4H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H).

Paso B Metil 1-([5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)ciclopentanocarboxilato

Una solución de ácido 5-[4-benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en Ejemplo 1, Paso D (59 mg, 0.130 mmol) en DCM (2 ml) se mezcló con una solución de cloruro de oxalilo (2 ml) en DCM (20 ml). Se agregó una gota de DMF y la reacción se continuó a temperatura de la sala en la oscuridad por 1 hora. El disolvente se evaporó, se agregó DCM (2 ml) y se agregó la mezcla de cloruro ácido a la mezcla de clorhidrato de metil 1-aminociclopentanocarboxilato (23 mg, 0.130 mmol) en DCM (2 ml) y K_2CO_3 (acuoso, 10% en peso, 2 ml). La reacción se continuó a temperatura de la sala por 3 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 para producir el producto (71 mg, 94 %).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.43-7.23 (m, 9H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H).

MS m/z 578, 580, 582 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso C Metil 1-([1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifeni)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)ciclopentanocarboxilato

Etearato de trifluoruro de boro (156 μl , 1.23 mmol) se agregó a una mezcla de metil 1-([5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)ciclopentanocarboxilato (51 mg, 0.088 mmol) y sulfuro de dimetilo (90 μl , 1.23 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se continuó a temperatura de la sala en la oscuridad por 46 horas. Se agregaron agua y

DCM, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 (39 mg, 90%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.60-6.60 (m, 8H), 3.72 (s, 3H), 2.43-2.23 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H).

MS m/z 488, 490, 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso D Metil 1-{[(1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-{4[(propilsulfonil)oxil]fenil}-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino)ciclopentanocarboxilato.

TEA (100 μl) y luego cloruro de 1-propanosulfonilo (30 μl , 0.268 mmol) se agregaron a una mezcla de metil 1-({[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]carbonil}amino)ciclopentanocarboxilato (39 mg, 0.080 mmol) en DCM seco (1.5 ml) a -78°C. La reacción se continuó a -78°C bajo $\text{N}_2(\text{g})$ por 1.5 horas. Se agregaron agua y DCM y se elevó la temperatura a la temperatura de la sala. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1M): acetonitrilo, el producto se presentó a alrededor de 88% de acetonitrilo) para producir el producto como un polvo prácticamente blanco (17 mg, 35%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.45-7.39 (br, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$: 594.123. Hallado: 594.121.

Ejemplo 11

4-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-fenil éster propil éster de ácido carbónico

4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-fenil éster propil éster de ácido carbónico

Piperidin-1-il amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico preparada como en Ejemplo 1, Paso F (0.44

131

132

g, 1.00 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó trietilamina (0.28 ml, 2.24 mmol). Se agregó propilcloroformiato (0.14 ml, 1.24 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó por 40 minutos, se concentró y el producto se purificó por cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70:30- 50:50) para proporcionar 345 mg (65%) del compuesto del título. La purificación adicional por HPLC preparativa produjo 239 mg del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.71-7.18 (8H, m), 4.24 (2H, t), 2.93 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.78 (6H, m), 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, t)

MS m/z 553 (M+Na)

HPLC: 94.15%

Ejemplo 12

4-{1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil tiofen-2-sulfonato

Cloruro de tiofen-2-sulfonilo (433 mg, 2.37 mmol) en DCM (2.5 ml) se agregó a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidin-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida preparada como en **Ejemplo 1, Paso F** (200 mg, 0.45 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2.5 ml) a -78°C, bajo N₂(g). La reacción se continuó a -78°C por 2 horas y luego a temperatura de la sala por 19 horas. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó aún más por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 100% acetonitrilo) para producir un polvo prácticamente blanco (158 mg, 60%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.67-7.57 (br, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₆H₂₄Cl₂N₄O₄S₂+H]⁺: 591.069. Hallado: 591.067.

Ejemplo 13

Clorhidrato de 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil-1H-pirazol-5-il]fenil piridin-3-sulfonato

Paso A: 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil-1H-pirazol-5-il]fenil piridin-3-sulfonato

Una suspensión de piridin-3-sulfonil cloruro (144 mg, 0.67 mmol) en DCM (10 ml) se agregó a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidin-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparada como **Ejemplo 1, Paso F** (200 mg, 0.45 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2.5 ml) a -78°C, bajo N₂(g). La reacción se continuó a -78°C por 1.5 horas y luego a temperatura de la sala por 30 minutos. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó aún más por cromatografía de destello (SiO₂, tolueno: acetato de etilo, el producto se presentó a 42% acetato de etilo) para producir un polvo prácticamente blanco (216 mg, 82%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₇H₂₅Cl₂N₅O₄S+H]⁺: 586.108. Hallado: 586.111.

Paso B: Clorhidrato de 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil piridin-3-sulfonato

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil piridin-3-sulfonato (150 mg, 0.26 mmol) se disolvió en 0.1 M HCl en ácido acético (10 ml) y se secó por congelamiento para producir la sal como un polvo blanco (159 mg, 99.8%).

Ejemplo 14

terc-Butil [2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenoxi)etil]etilcarbamato

Paso A: terc-Butil etil(2-hidroxietil)carbamato

Di-*tert*-butil dicarbonato (3.19 g, 14.6 mmol) en THF (10 ml) se agregó a 2-(etilamino)etanol (1.00 g, 11.2 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura de la sala por 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto crudo (2.28 g).

¹H NMR (499.961 MHz) δ 3.7₁₋₃.65 (br, 2H), 3.55-3.35 (br, 1H), 3.35-3.30 (br, 2H), 3.30-3.20 (br, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.07 (t, 3H).

Paso B: *tert*-Butil [2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenoxi)etil]etilcarbamato

1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-*N*-piperidin-1-il-1*H*-pirazol-3-carboxamida, preparada como **Ejemplo 1, Paso F** (151.6 mg, 0.34 mmol) y *tert*-butil etil (2-hidroxietil)carbamato (408.6 mg, 1.73 mmol) se mezclaron en tolueno (1ml) y se hicieron reaccionar repetidamente en un horno microondas de nodo único a 180°C. El tiempo total de reacción fue de 2 horas. Se agregó cianometilentri-*N*-butilfosforano antes de cada calentamiento (cantidad total 925 mg, 3.83 mmol). El disolvente se evaporó entonces y el producto se purificó por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 100% acetonitrilo) y cromatografía de destello (SiO₂, tolueno: acetato de etilo, el producto se presentó a 30% de acetato de etilo) para producir un polvo prácticamente blanco (125 mg, 60%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.0₁₋₄.95 (m, 2H), 6.8₁₋₆.75 (m, 2H), 4.05-3.95 (br, 2H), 3.55-3.45 (br, 2H), 3.35-3.25 (br, 2H), 2.86-2.78 (br, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

MS *m/z* 616, 618, 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

Diclorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(etilamino)etoxi]fenil}-4-metil-*N*-piperidin-1-il-1*H*-pirazol-3-carboxamida

Cloruro de tionilo (1 ml, 13.71 mmol) en metanol (10 ml) se agregó a una suspensión de *tert*-butil[2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenoxi)etil]etilcarbamato de **Ejemplo 14**,

Paso B (137 mg, 0.22 mmol) en metanol (2 ml). Después de 2.5 horas el disolvente se evaporó y el producto se secó por congelamiento. El compuesto se purificó por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 72% acetonitrilo), se secó por congelamiento y, finalmente, se disolvió en 0.1 M HCl en ácido acético (15 ml) y se secó nuevamente por congelamiento para producir un polvo prácticamente blanco (53 mg, 40%). ^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.01- 6.96 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3. 18-3.06 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.32 (t, 3H). HRMS Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$: 516.193. Hallado: 516.195.

Ejemplo 16

4-{1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil 3-metilbutano-1-sulfonato

3-Metilbutano-1-sulfonil cloruro (84 mg, 0.49 mmol) en DCM (2 ml) se agregó a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidin-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparada como en **Ejemplo 1, Paso F** (100 mg, 0.23 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2 ml) a -78°C , bajo $\text{N}_2(\text{g})$. La reacción se continuó a -78°C por 1 hora. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó aún más por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 100% acetonitrilo) para producir un polvo prácticamente blanco (94 mg, 72%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.85-7.45 (br, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, 6H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 579.160. Hallado: 579.159.

131

136

Ejemplo 17**4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[piperidin-1-ilamino]carbonil}-1H-pirazol-5-fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato**

3,3-Dimetilbutano-1-sulfonil cloruro (59 mg, 0.32 mmol) en DCM (2 ml) se agregó a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidin-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparada como en Ejemplo 1, Paso F (103 mg, 0.23 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2 ml) a -78°C, bajo N₂(g). La reacción se continuó a -78°C por 1 hora. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó aún más por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 100% acetonitrilo) para producir un polvo prácticamente blanco (94 mg, 68%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 8.20-7.40 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).

HRMS Calculado para [C₂₈H₃₄Cl₂N₄O₄S+H]⁺: 593.176. Hallado: 593.176.

Ejemplo 18**4-[1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-3-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)-1H-pirazol-5-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato****Paso A: 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida**

Cloruro de oxalilo (1 ml) en DCM (4 ml) se agregó a una suspensión de ácido 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en Ejemplo 1, Paso D (202 mg, 0.45 mmol) en DCM (4 ml). Se agregó 1 gota de DMF y la reacción se continuó a temperatura de la sala por 1 hora. Se retiraron DCM y el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida y el cloruro ácido se suspendió en DCM (4 ml) y se agregó a 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (87.6 mg, 0.54 mmol) en DCM/K₂CO₃ (10%, acuoso) (1/1,8 ml). La reacción se continuó a

temperatura de la sala por 24 horas. A continuación se agregaron 50 mg DMAP y la reacción se continuó a temperatura de la sala por 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó aún más por cromatografía de destello (SiO_2 , tolueno) (108 mg, 41%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.44-7.14 (m, 8H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

MS m/z 597, 599, 601 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso B: 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-[5-(trifluorometil)piridine-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (108 mg, 0.18 mmol) se suspendió en 4.1 M HBr en ácido acético (10 ml) y se hizo reaccionar a temperatura de la sala por 6 horas. Se agregó etanol (95%, 75 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se agregó metanol y el producto se neutralizó con NaHCO_3 (1M, acuoso). El disolvente se evaporó y la mezcla se disolvió en DCM y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 (87 mg, 95%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 9.64 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.50-5.30 (br, 1H), 2.40 (s, 3H).

MS m/z 507, 509, 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso C: 4-[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-([5-(trifluorometil)piridine-2-il]amino)carbonil]-1H-pirazol-5-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato

3,3,3-Trifluoropropan-1-sulfonil cloruro (105 mg, 0.53 mmol) se agregó a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (87 mg, 0.17 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (3 ml) a -78°C , bajo $\text{N}_2(\text{g})$. La reacción se continuó a -78°C por 2 horas y luego a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó aún más

por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 100% acetonitrilo) para producir un polvo prácticamente blanco (86 mg, 75%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 667.041. Hallado: 667.031.

Ejemplo 19

1-(2, 4-diclorofenil)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]fenil}-4-metil-N-piperidin-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida

2-(2-Bromoetil)-1,3-dioxolano (60 mg, 0.33 mmol), 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidin-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida preparada como en Ejemplo 1, Paso F (100 mg, 0.22 mmol) y carbonato de potasio (150 mg, 1.09 mmol) se hicieron refluir en acetonitrilo (25 ml) por 15 horas. El disolvente se evaporó, se agregaron agua y DCM, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó (MgSO_4). El producto se purificó aún más por HPLC preparatoria (columna C8 kromasil, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo, el producto se presentó a 100% acetonitrilo) para producir un polvo prácticamente blanco (60 mg, 49%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.80-7.50 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96-3.78 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (q, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$: 545.172. Hallado: 545.172.

Ejemplo 20

4-[2-(2,4-Dicloro-3-fluorofen)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

Paso A: Ácido 1-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de etóxido de sodio se generó de metal de sodio (0.18 g, 7.89 mmol) en 20 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregó etil éster de ácido 2-acetil-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-butírico (1.73 g, 5.92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 30 minutos. Una solución previamente preparada de cloruro de 2,4-dicloro-3-fluorodiazonio (preparado de 2,4-dicloro-3-fluoroanilina (1.30 g, 7.22 mmol) en 3 ml 24% HCl y nitrito de sodio (0.51 g, 7.39 mmol) en 3.5 ml de agua a 0°C) se agregó en 5 porciones manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Luego de agitar a temperatura de la sala por 2.5 horas se agregó agua, el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (40 ml) y se agregó hidróxido de sodio (1.00 g, 25.0 mmol) en 5 ml de agua. Después de 2 horas de ebullición bajo reflujo la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Luego de lavar, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía de destello (hexano: EtOAc 70:30 - 50:50) proporcionando 1.37 g (31%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

Paso B: Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Ácido 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1.37 g, 3.43 mmol) se suspendió en diclorometano (20 ml) y se agregaron unas cuantas gotas de DMF seguidas por la adición de cloruro de oxalilo (0.87 g, 6.86 mmol). La mezcla de reacción se hizo refluir por dos horas. Luego de enfriar a temperatura de la sala el disolvente se retiró y el cloruro de ácido crudo se redisolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C, se agregó Et₃N (0.96 ml, 6.94 mmol) seguido por 1-aminopiperidina (0.37 ml, 3.62 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua y el producto se extrajo con diclorometano (3x), los extractos

143

140

combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 50:50) proporcionó 0.79 g (48%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

Paso C: Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.79 g, 1.66 mmol) se disolvió en 40 ml de diclorometano a 0°C. Se agregó bromuro de boro (0.32 ml, 3.31 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando por 2 horas a temperatura de la sala antes de verterlo en agua helada y extraer con DCM (x3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Cromatografía de destello (EtOAc) proporcionó 0.36 g (47%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

Paso D: 4-[2-(2,4-Dicloro-3-fluoro-fenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster de ácido propan-1-sulfónico

A una solución de piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.36 g, 0.78 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó trietilamina (0.22 ml, 1.56 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó 1-propanosulfonilcloruro (0.22 g, 1.56 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 horas. Se agregó agua, el producto se extrajo con DCM (x2), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Cromatografía de destello (gradiente hexano: EtOAc) proporcionó 100 mg (23%) del compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC 80% pureza. HPLC preparativa proporcionó 40 mg del compuesto del título. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.50-7.20 (7H, m), 3.57-3.23 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.10-1.80 (6H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.10 (3H, t)

MS: 591 (M+Na)

HPLC: 97.1%

~~141~~

141

Ejemplo 21**4-[2-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 5-clorotiofen-2-sulfónico**

Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, preparado como en **Ejemplo 1, Paso F** (100 mg, 0.22 mmol) se disolvió en diclorometano seco (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó trietilamina (0.09 ml). A continuación, se agregó 5-clorotiofen-2-sulfonil cloruro (0.54 mg, 0.24 mmol), disuelto en diclorometano seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano a 20 ml y luego se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para producir un aceite. El material crudo se purificó por HPLC de fase reversa, Kromasil C8, 5-100% MeCN en agua con 0.1M acetato de amonio. La fracción de producto se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42-1.50 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 7.04-7.14 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.63 (s, 1H).

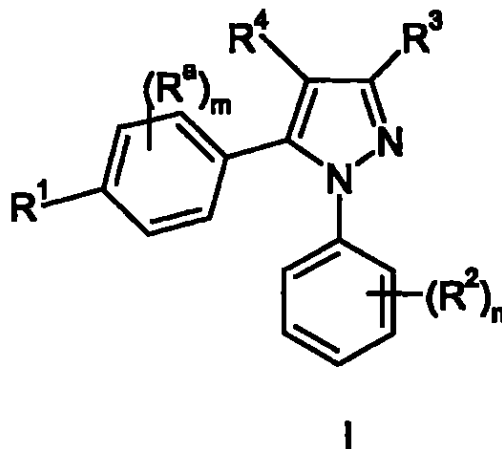
MS: 625 (M+1). HPLC: > 99% pureza.



142

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más de los siguientes: i) fluoro, ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d representan independientemente H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo, siempre que uno de R^c y R^d sea distinto de H, o iii) un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo, b) R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: i) fluoro, ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d representan independientemente H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d sea distinto de H, o iii) un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo, c) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, d) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, e) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, o f) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en la cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^a representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi;

m es 0, 1, 2 ó 3;

143

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} lcoxi, hidroxí, nítro, ciano o halo

N es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO ó SO_2 ,

Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo;

y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo (C3-15cicloalquil) C_{1-3} alquileo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo $-(CH_2)_r(fenil)_s$ en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxí o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquileo se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, grupo C_{1-3} alcoxi o halo en donde el grupo alquilo y alcoxi se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más fluoro;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes:

oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo o oxazolinilo,

cada uno sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos Z;

R⁴ representa H, halo, hidroxilo, ciano, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi o un grupo C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilenilo que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

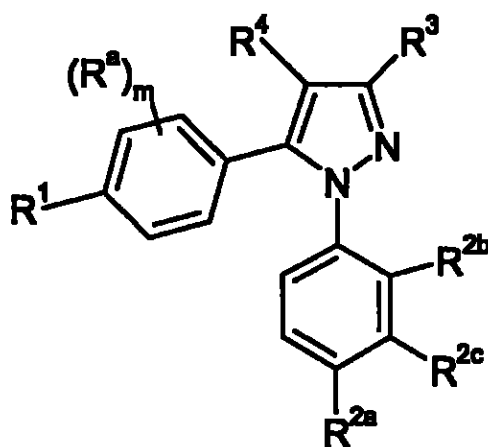
Z representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquil carbamoilo y acetilo; y

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en el cual la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C₁₋₃alquilo o hidroxilo;

pero excluyendo 1,1-dimetiletil [2-[4-[3-[(etilmetilamino)carbonil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]carbamato y 1,1-dimetiletil [2-[4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]carbamato.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la cual R³ representa un grupo como se describe en el anterior párrafo a).

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 representado por fórmula IA



IA

en la cual R^1 es

- a) un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
- b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z ,
- c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , en donde Z es como se definió previamente,
- d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, o e) un grupo de fórmula $R^bO(CO)O$ en la cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^a representa halo y m es 0, 1 ó 2;

R^{2a} representa cloro;

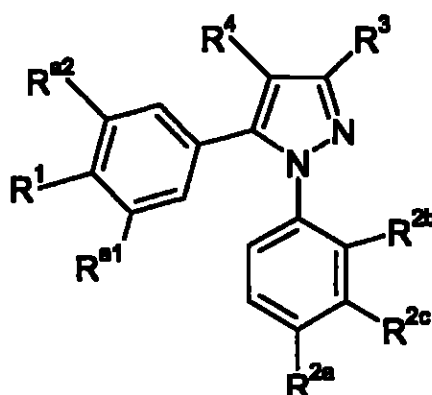
R^{2b} representa cloro;

R^{2c} representa H o fluoro;

R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino o morfolino o R^3 representa un grupo $CONHR^8$ en el cual R^8 representa un grupo C_{5-7} cicloalquilo sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo o R^8 representa un piridilo sustituido de manera opcional; y

R^4 representa H, un grupo C_{1-3} alquilo o halo.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, representado por fórmula IB



IB

en la cual R^1 es

a) un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
 b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en la cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R^{a1} representa halo o H;

R^{a2} representa halo o H;

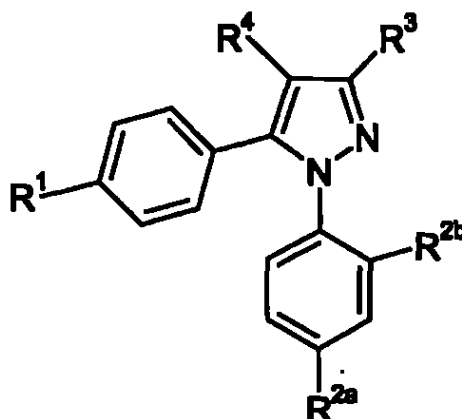
R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^{2c} representa halo o H;

R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, representado por fórmula IC



IC

en la cual R^1 es

- a) un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
- b) un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino o morfolino;

y R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo o halo.

6. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en el cual R^1 es un grupo $R^5S(O)_2O$ en el que R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro.

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R^1 es un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro.

8. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de ácido butano-1-sulfónico;

157

148

piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 4,4,4-trifluorobutano-1-sulfónico;

[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

metil 1-{{[(1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-{4[(propilsulfonil)oxi]fenil}-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]amino}ciclopentanecarboxilato};

4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]-fenil éster propil éster de ácido carbónico;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil tiofen-2-sulfonato;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil piridin-3-sulfonato;

terc-butil [2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenoxi)etil]etilcarbamato;

1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(etilamino)etoxi]fenil}-4-metil-*N*-piperidin-1-il-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil 3-metilbutano-1-sulfonato;

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il}fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato;

4-[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il] amino)carbonil)-1*H*-pirazol-5-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato;
1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]fenil}-4-metil-*N*-piperidin-1-il-1*H*-pirazol-3-carboxamido;
4-[2-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico; y
4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)-2*H*-pirazol-3-il]fenil éster de ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como un medicamento.

10. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos neuronales, Enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal, e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia.

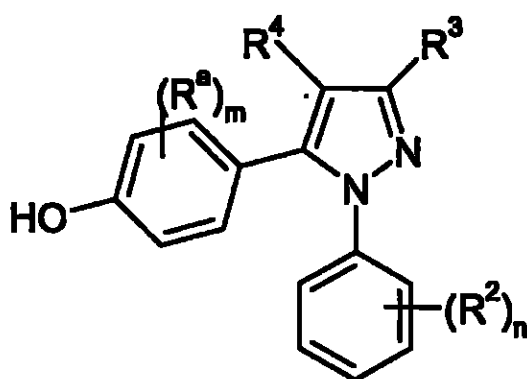
12. Un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos



ansio depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia y afecciones relacionadas, trastornos neuronales, Enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal, e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a un paciente necesitado de ello.

13. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de obesidad.

14. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , o c) un grupo $R^5S(O)_2O$ que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



III

en la cual R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen previamente con



151

- a) un agente alquilante de fórmula R^9X en la cual R^9 representa un grupo C_{1-3} alquilo sustituido por uno o más fluoro o un grupo C_{4-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro y X representa un grupo saliente en un disolvente inerte en la presencia de una base a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ; o
- b) un agente alquilante de fórmula R^9X en la cual R^9 representa un grupo de fórmula fenil $(\text{CH}_2)_p$ - en el que p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, y X representa un grupo saliente en un disolvente inerte en la presencia de una base a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ; o
- c) un agente sulfonante de fórmula $R^5\text{SO}_2\text{L}$ en la cual R^5 es como se definió previamente y L representa un grupo saliente en un disolvente inerte en la presencia de una base a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C ; respectivamente.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2005/000534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/14 C07D409/12 C07D405/12 C07D401/12 A61K31/4152
A61K31/4155 A61P25/00 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, -CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/020217 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application page 20, line 25 - page 21, line 4; claims 1,5,6,10,14,32-35	1-5,7, 9-14
Y	EP 0 658 546 A (SANOFI; SANOFI-SYNTHELABO) 21 June 1995 (1995-06-21) cited in the application the whole document	1-5,7, 9-14
	-/-	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claims 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.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2005

Date of mailing of the international search report

08/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

1576
153
INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No.
PCT/GB2005/000534

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	REETI KATOCH-TOUSE ET AL.: "Synthesis, structure-activity relationship, and evaluation of SR141716 analogues:" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 46, no. 4, 2003, pages 642-645, XP002335279 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. cited in the application page 643 - page 645	1-5,7, 9-14
P,X	WO 2004/050632 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; SHIRAI, FUMIYUKI; AZAMI, HIDENORI; K) 17 June 2004 (2004-06-17) cited in the application page 7, lines 17-18; examples 225 247, 263, 283, 284, 349, 350, 353, 439, 443, 480, 541, 542, 564, 567-582, 584, 586, 587-597, 628, 629, 633, 634; claims 1, 5	1,2, 9-11,14

147

154

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/000534

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2005/000534

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020217	A	13-03-2003	CA 2457922 A1	13-03-2003
			EP 1421077 A2	26-05-2004
			JP 2005507875 T	24-03-2005
EP 0658546	A	21-06-1995	AT 201399 T	15-06-2001
			DE 69427269 D1	28-06-2001
			DE 69427269 T2	14-03-2002
			DK 658546 T3	10-09-2001
			ES 2159549 T3	16-10-2001
			FR 2714057 A1	23-06-1995
			GR 3036378 T3	30-11-2001
			JP 7324076 A	12-12-1995
			PT 658546 T	30-11-2001
			US 5462960 A	31-10-1995
WO 2004050632	A	17-06-2004	BR 0316332 A	27-09-2005
			CA 2505945 A1	17-06-2004
			EP 1567503 A1	31-08-2005
			US 2004116475 A1	17-06-2004

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101388-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW NZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI 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 MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Sodertalje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+46 8553 28820

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHENG, Leifeng
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	BOIJE, Anna, Maria, Persdotter
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE

161

158

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent	
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA	
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property SE-151 85 Sodertalje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8553 28820	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.3(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	20 February 2004 (20.02.2004)	
VI-1-2	Number	0403779.2	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	18 September 2004 (18.09.2004)	
VI-2-2	Number	0420780.9	
VI-2-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	/
IX-2	Description	58	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	/
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	72	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	/	-
IX-9	Original separate power of attorney	/	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ JAN05/004	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ JAN05/004	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	/
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	J. Miller	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	MILLER, Thomas Kerr	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

401388-1 WO

PCT REQUEST

5/5

Original (for SUBMISSION)

163

160

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

104

161

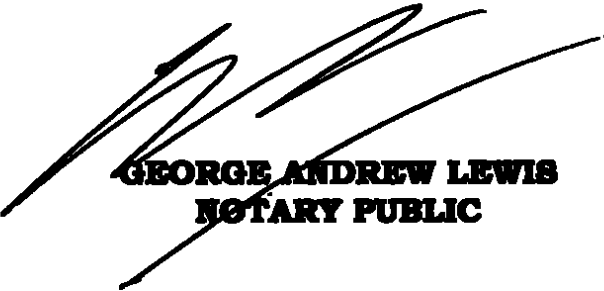
**I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in
Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

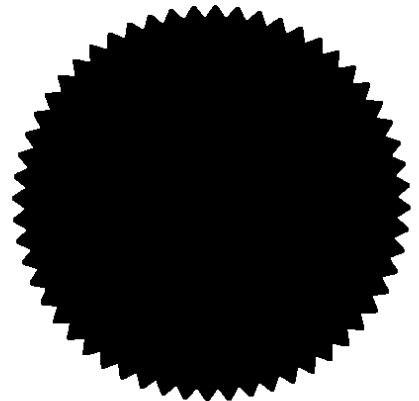
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the document presented before me as attached is believed to be genuine
namely.**

ASSIGNMENT

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Slough aforesaid, this 15th day of August Two Thousand
and Six**


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 16 August 2006

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H112034**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: L. Groves

LG



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

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

101388-1P CO
ASSIGNMENT

The undersigned,

CHENG, Leifeng

LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte

BOIJE, Anna, Maria, Persdotter

domiciled in

AstraZeneca R & D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

3-SUBSTITUTED 1,5 DIPHENYLPYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS CBI MODULATORS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

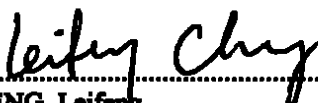
AstraZeneca AB

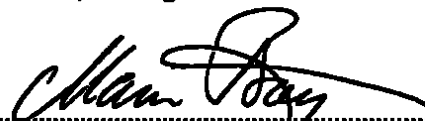
a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


CHENG, Leifeng


BOIJE, Anna, Maria, Persdotter

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de ,
Colombia.


LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte

163

163

166

164

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por los cedentes y el cesionario.**

**YO, GEORGE ANDREW LEWIS, Notario Público del Pueblo de Slough en
Berkshire, debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,**

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

**QUE el documento presentado ante mí como anexo se considera como una
genuina**

CESIÓN

**EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Slough, este 15° día de agosto de dos mil seis.**

**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARIO PUBLICO**

167

165

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Este documento público

2. **ha sido firmado por** **George Andrew Lewis**
3. **Actuando en capacidad de** **Notario Público**
4. **lleva el sello/timbre de** **Dicho Notario Público**

Certificado

5. **en Londres** 6. **el 22 de junio de 2006**
7. **por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad**
8. **No. H055879**
9. **Sello/Timbre** 10. **Firma: S. Kemsley**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

-Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domicillado(s) en

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200

Firma

Nombre

Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151-3odertalje, Sweden

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

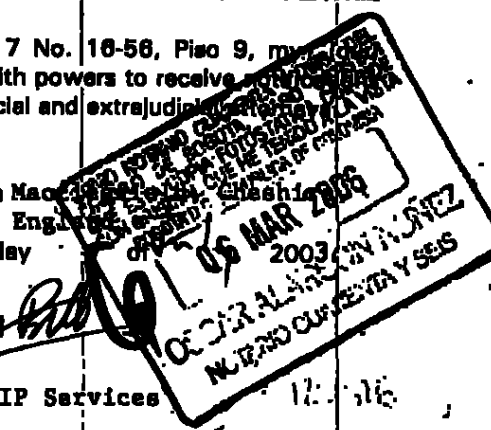
Granted and signed in Mac

this

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
on fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

KEVIN BILLY
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
-this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that
purpose for which this instrument is granted
included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (they) declared he
(they) grant(s) the document for the uses and purposes
therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

169

167

2

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/empreinte de

Certified/Attesté
6, the/le 17 February 2004

- 5 at London/à Londres
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

- 8 Number/num No **G348987**

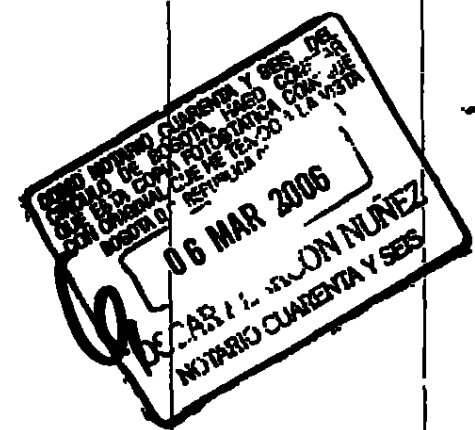
- 9 Stamp
empreinte
10. Signature: J Ireland

[Handwritten signature]



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
It should be presented to the consular section of the mission representing that country



170 168

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertälje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #18-58, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

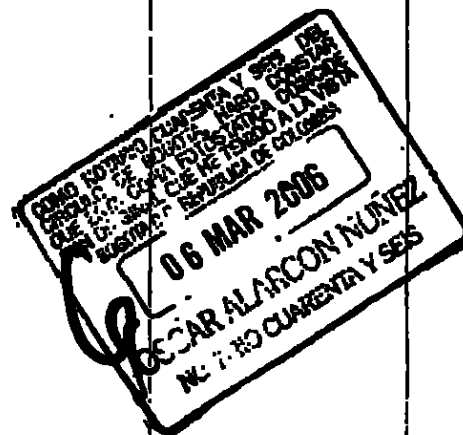
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





169
GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Intp. de Policía	Código	9995	
Pob. - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.					NOTARÍA 32.				

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción: Pob. - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375
Presunción de muerte	
Fecha de la sentencia	
Documento presentado	
Autorización judicial	Certificado Médico
☐	☒
Nombre y cargo del funcionario	
ANDRÉS DÍAZ CAMPOS - R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción	Notario y firma del notario que inscribe
Año 2004 Mes 11 Día 02	BLANCA ESTHER RESTREPO NOTARIA

PADRES: ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

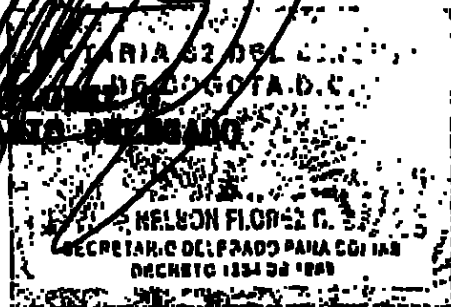
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: **576224**
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: **05 NOV. 2004**

SECRETARIA DELEGADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-094112- -00000-0000
Fec: 2008-09-19 19:22:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 171

Rad: 08-094112- -00000-0000
Fec: 2008-09-19 18:32:53 Dep. 9001 SECRETARIA AI
Tra. 103 CERTIFICACION
Eve: SIN EVENTO
Act 411 PRESENTACION Folios: 2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

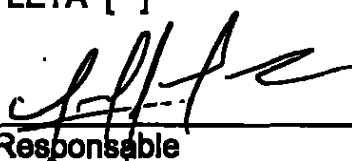
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 19 SET. 2008

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

173

171

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 171

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	6 94112
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/000534
	Fecha inicio fase nacional	20/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1734
	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,

17 NOV. 2006

ALIX CARMENEA CRÓPES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado