



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PAE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-28569

TÍTULO: PROCEDIEMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
PIRAZOLILO BICÍCLICOS

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/553 // A61K31/15
A61P3/04 // A61P25/16

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 22 DE MARZO, 2007

SS

Rev. 27-04-2007

Rev. 27-04-2007

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028569- 00000-0000
Fee: 2007-03-22 16:27:31 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tta. 11 PATENTE IYU
Evs: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 122

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

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: THOMAS ANDREW BRANDT

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003027

Fecha Septiembre 15, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/035310

Fecha Abril 6, 2006

4

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PIRAZOLILO BICÍCLICOS

Clasificación Internacional (51)

A61K31/553 / A61K31/415
A61P3/04 / A61P25/16

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 27, 2004

(31) Número de Solicitud

60/613.613

5

Comprobante de pago No. 07 - 21.542

Fecha Marzo 13, 2007

10

ANEX S

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06.051744.

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 21,542
FECHA : MARZO 13 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028569- -00000-0000
Fec: 2007-03-22 18:27:31 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562717	13/03/2007	3,993,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

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

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

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

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

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
 C. G. T. C.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCION No. 0138 del 11 de febrero de 2002
 MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

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

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

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

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

SERGIO ANDRES RIVERA IGLESAS
C. C. S. 773
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRACION NACIONAL DE FECHAS 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
SECRETARÍA DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

7

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

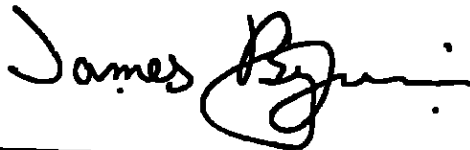
5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

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

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp

10. Signature



James Bizzari

Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayda Chubín
Zayra Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Cecilia Álvarez
Felipe Mondragón
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo
Of Counsel
Guillermo Chabín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

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

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

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

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

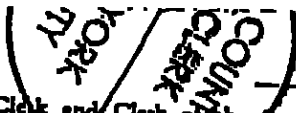
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

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



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Section 7 Sullivan

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

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

TRUE PAID \$3.00

144-2-2005

Norman Goodman

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

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

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

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

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilham



SUSAN E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 0136116511
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17th day of Nov. 2005
Susan E. Kilham

4

Sébase que Yo, STEPHEN DAVID FINN, de 31 Amersham Hill Drive Hight Wycombe Buckinghamshire Reino Unido un Notario Público debidamente autorizado.

**CERTIFICO UNICAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXADO AL PRESENTE
LLAMADO:**

CESION, firmada por Thomas Andrew BRANDT

Ha sido presentado ante mi por los Servicios Consulares de Blair en nombre de Pfizer con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 31 Amersham Hill Drive según lo dicho anteriormente, el día de hoy 4 de diciembre de 2006.

[Firmado y sellado]

STEPHEN FINN
Notario Público

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
2. Este documento público ha sido firmado por: Stephen David Finn
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 05 de diciembre de 2006
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H222096
9. Sello / Estampilla

10. Firma: K. Khan

[Sellado]

[Firmado]

PC32357A

CO-1

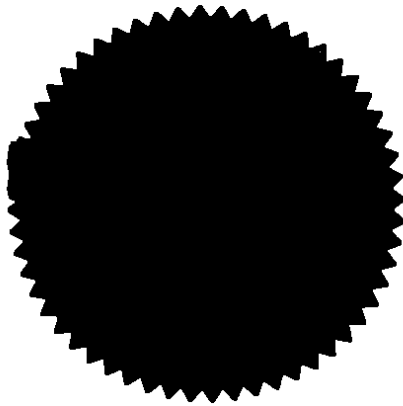
CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad de responsabilidad limitada constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, del **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PIRAZOLILO BICICLICOS**, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Thomas Andrew BRANDT, 29 de noviembre de 2006, Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Thomas Andrew BRANDT



BE IT KNOWN that I, **STEPHEN DAVID FINN** of 31 Amersham Hill Drive
High Wycombe Buckinghamshire United Kingdom a duly authorised Notary
Public

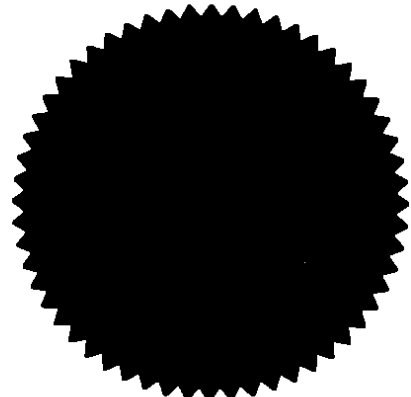
CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT, signed by **Thomas Andrew BRANDT**

has been presented before me by Blair Consular Services on behalf of Pfizer
on the basis that it is an authentic duly signed original document

SIGNED and sealed at 31 Amersham Hill Drive aforesaid on 4th December
2006

Stephen Finn
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** **Stephen David Flan**
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 05 December 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** **H222096**

9. **Stamp:**
timbre:

10. **Signature:** **K. Khan**


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.

16
15

ASSIGNMENT

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

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



Thomas Andrew Brandt
Place, date and signature - Thomas Andrew BRANDT

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/035310 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/003027(22) International Filing Date:
15 September 2005 (15.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/613,613 27 September 2004 (27.09.2004) US(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

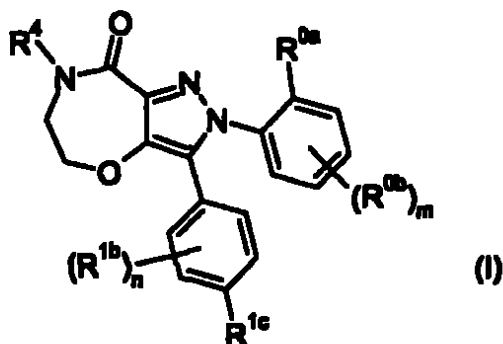
(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BRANDT, Thomas,
Andrew [US/US]; Pfizer Global Research & Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, LV, 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 reportFor 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: PROCESS FOR PREPARING BICYCLIC PYRAZOLYL COMPOUNDS

(57) Abstract: A process for preparing compounds of Formula (I) is de-
scribed herein. The compounds have been shown to act as cannabinoid
receptor ligands and are therefore useful in the treatment of disease linked
to the mediation of the cannabinoid receptors in animals.

PROCESS FOR PREPARING BICYCLIC PYRAZOLYL COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an improved synthetic process for preparing bicyclic pyrazolyl compounds, in particular, 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one. The bicyclic pyrazolyl compounds have been found to be CB1 receptor antagonists and are therefore useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

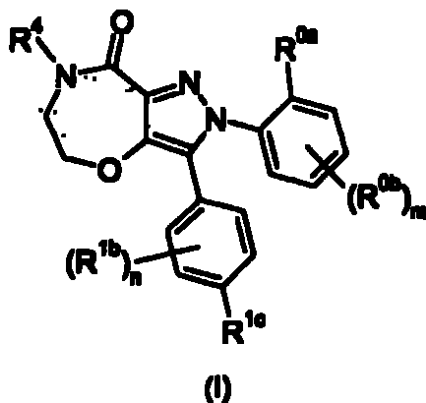
BACKGROUND

CB-1 antagonists have been shown to be useful for the treatment of a variety of diseases, conditions and/or disorders including obesity, alcoholism, smoking cessation, Parkinson's disease, sexual dysfunctions, dementia, and so forth. Consequently, there exists a desire to develop compounds that antagonize the CB-1 receptor. US Publication No. 2005/0101592 (US Provisional Patent Application Serial No. 60/518280 filed on November 7, 2003) describes a series of bicyclic pyrazolyl and imidazolyl compounds that act as CB-1 antagonists.

However, there exists a need to produce bicyclic pyrazolyl compounds, in particular 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one, in a more efficient and cost effective means at larger scales of manufacture.

SUMMARY

The present invention provides an improved process for preparing compounds of Formula (I):



wherein

R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , and R^{1a} are each independently halo, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, or cyano (preferably, R^{2a} is chloro, fluoro, or methyl; R^{2b} is chloro, fluoro, or hydrogen (i.e., m is 0); R^{1a} is chloro, fluoro, (C_1-C_4) alkyl, trifluoromethyl, (C_1-C_4) alkoxy, or cyano; and R^{1b} is hydrogen (i.e., n is 0));

n and m are each independently 0, 1 or 2 (preferably, n and m are 0 or 1, more preferably, n and m are both 0);

R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl, aryl, heteroaryl, aryl (C_1-C_4) alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl (C_1-C_3) alkyl, 5-8 membered lactone, 5- to 8-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

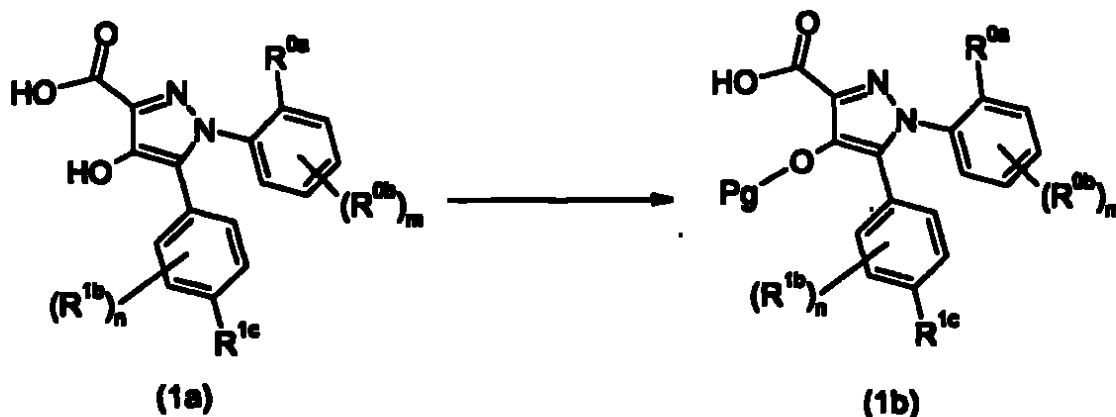
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound, or the salt.

Preferably, R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl, aryl (C_1-C_4) alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), and 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents. More preferably, R^4 is (C_1-C_8) alkyl, halo-substituted (C_1-C_8) alkyl (preferably, fluoro-substituted (C_1-C_8) alkyl), cyclopentyl, cyclohexyl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, or morpholin-1-yl.

Most preferably, the compound of Formula (I) is 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one (e.g., R^{2a} and R^{2b} are both chloro; n and m are both 0; and R^4 is 2,2-difluoro-*n*-propyl).

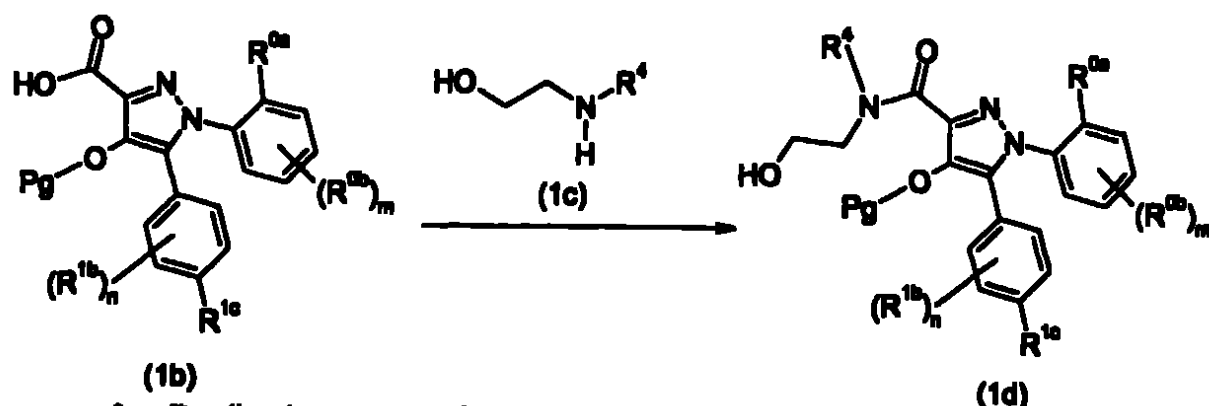
The process for preparing the compounds of Formula (I) described above comprises the steps of:

(1) protecting the hydroxy group of a compound of Formula (1a) with a hydroxy-protecting group to form a hydroxy-protected compound of Formula (1b)



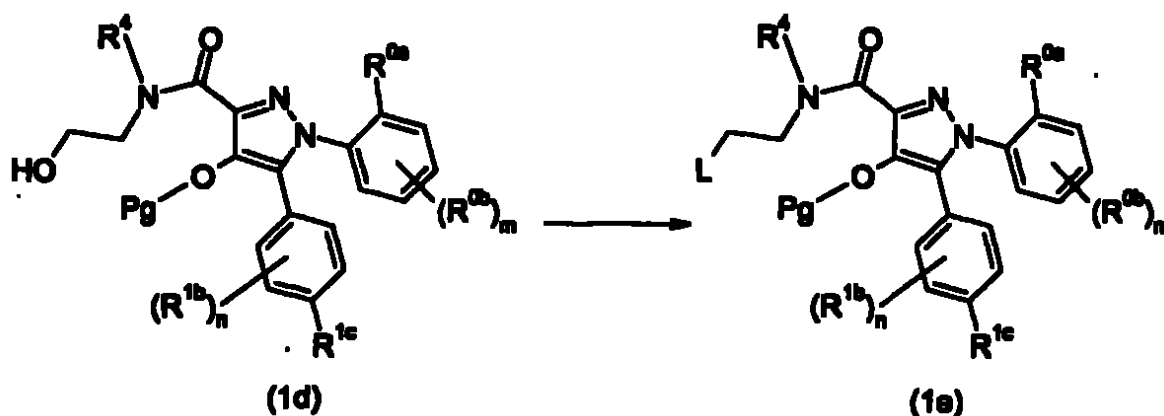
where R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , m , and n are as defined above for the compound of Formula (I) and Pg is a hydroxy-protecting group;

(2) reacting the hydroxy-protected compound of Formula (1b) with a compound of Formula (1c) to form a compound of Formula (1d)

19
+0

where R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , m , n and R^4 are as defined above for the compound of Formula (I) and Pg is a hydroxy-protecting group;

- (3) converting the hydroxy group of the compound of Formula (1d) to a leaving group to produce a compound of Formula (1e)



where R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , m , n and R^4 are as defined above for the compound of Formula (I), Pg is a hydroxy-protecting group, and L is a leaving group (e.g., halo, mesylate, tosylate, or any group capable of being displaced by an oxygen anion);

- (4) removing said hydroxy-protecting group and cyclizing the compound of Formula (1e) to form the compound of Formula (I); and

- (5) isolating the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or salt.

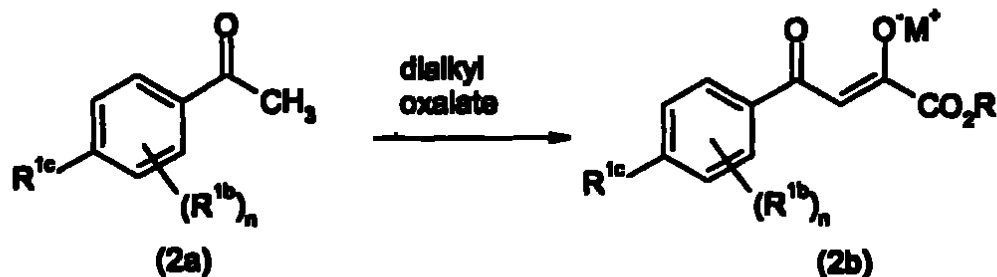
An advantage of this process is that the compound of Formula (1a) can be converted to the compound of Formula (1e) without isolating the compound of Formula (1b) or the compound of Formula (1d).

The process described above may further comprise the following step

wherein the compound of Formula (1a) is prepared by a method comprising the steps

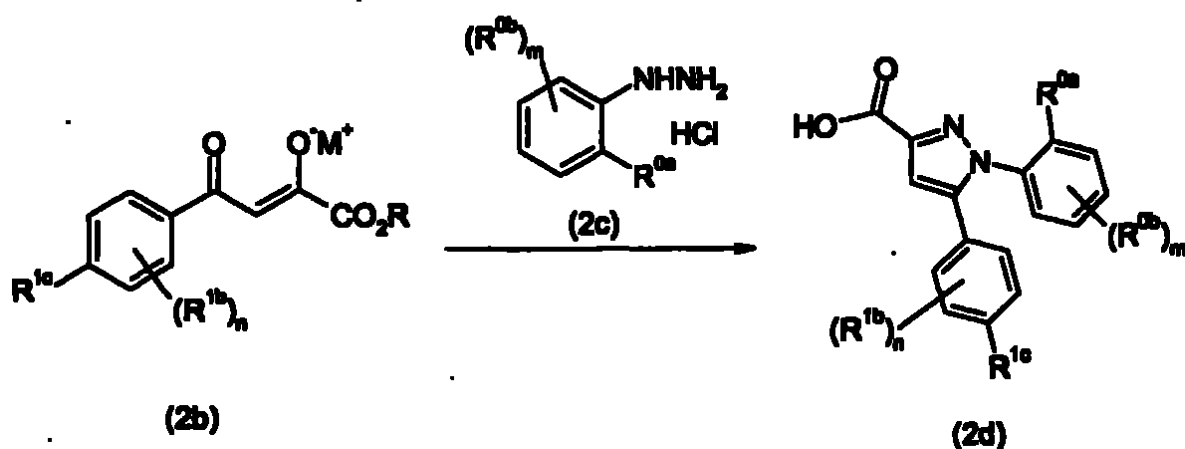
- (i) reacting a compound of Formula (2a) with a dialkyl oxalate in the presence of an alkali metal base (e.g., an alkali metal amide of a sterically hindered secondary amine

(lithium bis(trimethylsilyl)-amide, lithium diisopropylamide, and lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidine), an alkali metal hydride (e.g., lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride) or an alkali metal alkoxide (e.g., sodium ethoxide and sodium methoxide)) to form a compound of Formula (2b)



where R^{1b} , R^{1c} and n are as described above for the compound of Formula (1), M is an alkali metal (e.g., lithium, sodium or potassium) and R is a $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl group;

(ii) reacting the compound of Formula (2b) with a compound of Formula (2c) followed by treatment with an alkali metal hydroxide to form a compound of Formula (2d)

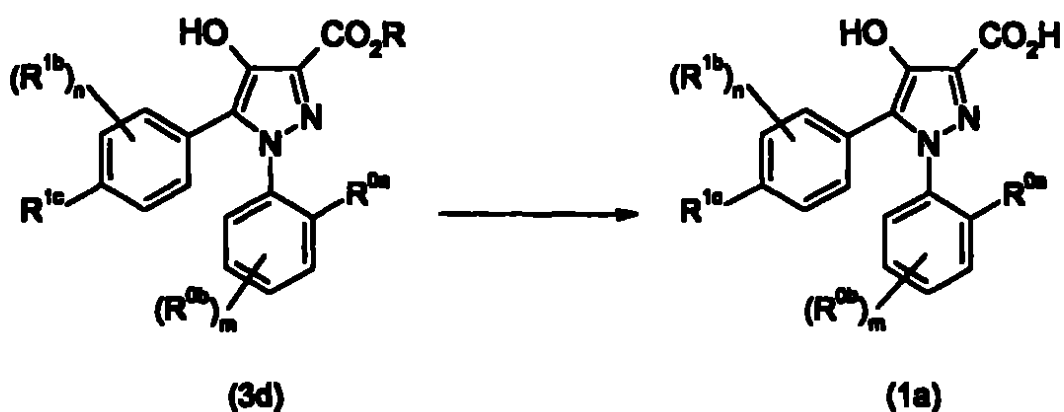


where R is a $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl group, M is as defined above, and R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , n and m are as defined above for the compound of Formula (1); and

(iii) reacting the compound of Formula (2d) with a trialkylborate in the presence of an alkyl lithium followed by treating with basic hydrogen peroxide to produce the compound of Formula (1a). An example of a basic hydrogen peroxide is NaOOH which is formed by mixing aqueous sodium hydroxide with aqueous hydrogen peroxide.

In an alternative process, the compound of Formula (1a) can be prepared by a method comprising the step of

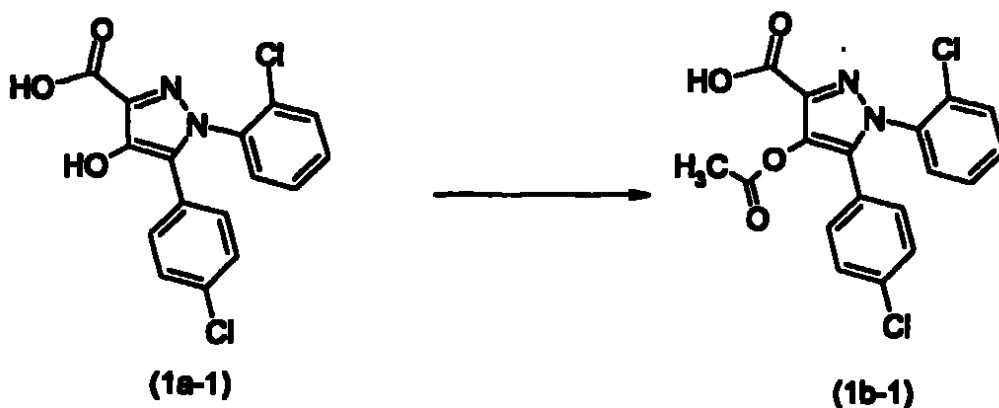
(i) hydrolyzing a compound of Formula (3d) to form the compound of Formula (1a)

20
19

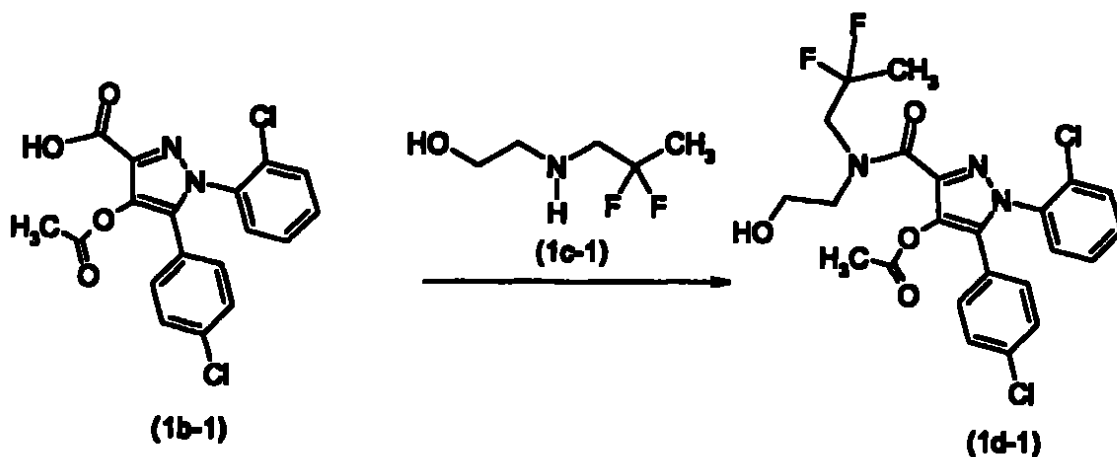
where R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , n and m are as defined above for the compound of Formula (I); and R is (C_1-C_8) alkyl.

In a preferred embodiment, the process is used to produce 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-8,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one, or a solvate or hydrate thereof which comprises the steps of:

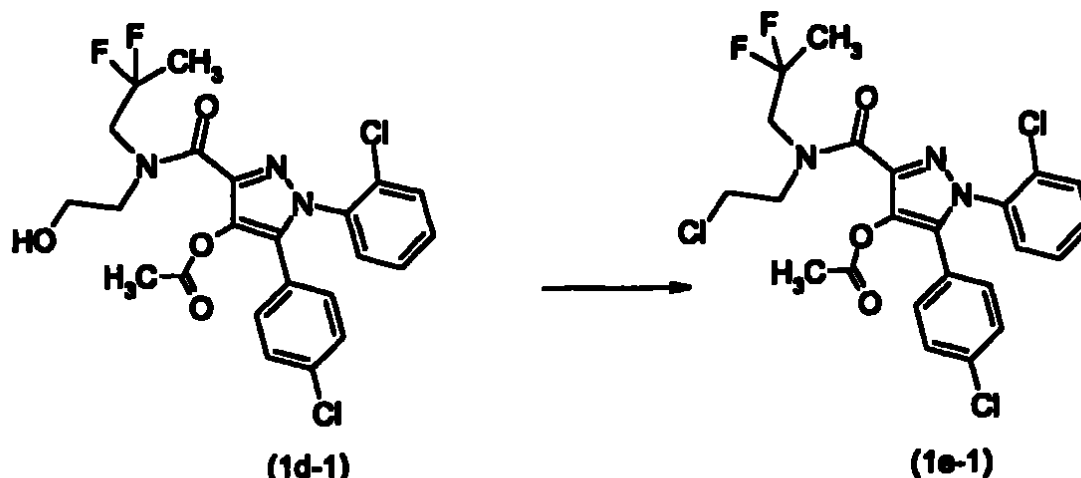
(1) protecting the hydroxy group of a compound of Formula (1a-1) with an acetyl group to form a compound of Formula (1b-1);



(2) reacting said compound of Formula (1b-1) with a compound of Formula (1c-1) to form a compound of Formula (1d-1)



(3) converting the hydroxy group of said compound of Formula (1d-1) to a chloro group to produce a compound of Formula (1e-1)

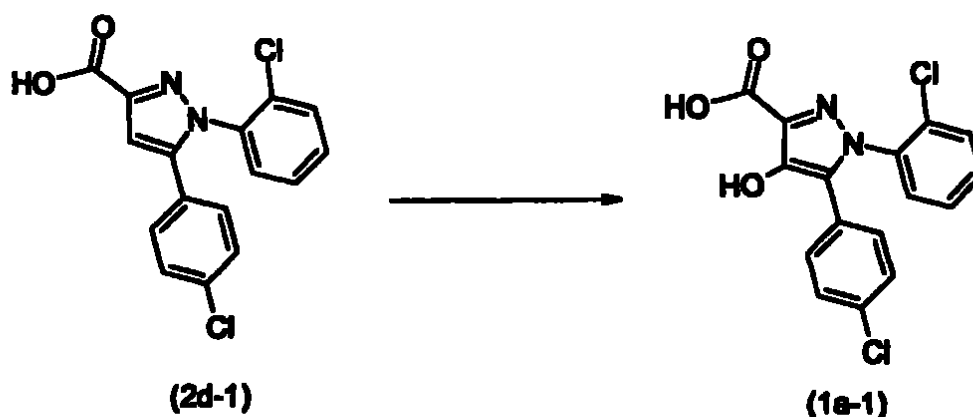


(4) removing said acetyl group and cyclizing said compound of Formula (1e-1) to form 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; and

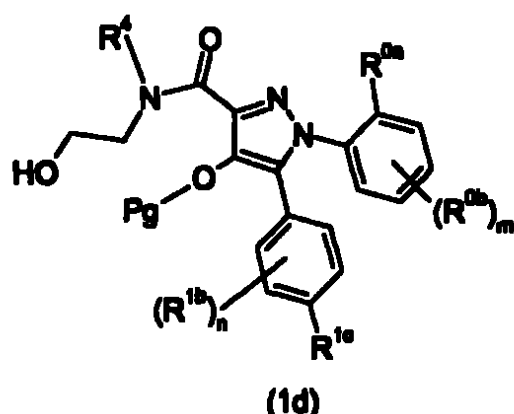
(5) isolating said 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one, or a solvate or hydrate thereof.

An advantage of this synthetic route is that the compound of Formula (1a-1) can be converted to the compound of Formula (1e-1) without isolating the compound of Formula (1b-1), or the compound of Formula (1d-1).

The compound of Formula (1a-1) may be prepared by treating a compound of Formula (2d-1) with an alkyl lithium (preferably, hexyllithium) and then reacting with a trialkylborate (preferably trimethylborate) followed by treating with basic hydrogen peroxide to produce the compound of Formula (1a-1).



In another embodiment of the present invention, an intermediate having the Formula (1d) is provided.

21
20

wherein

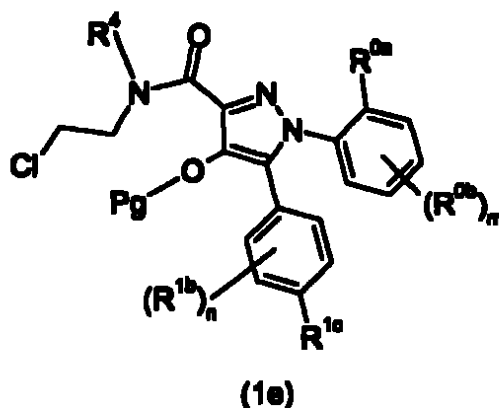
Pg is a hydroxy-protecting group;

R^{2a}, R^{2b}, R^{1b}, and R^{1a} are each independently halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or cyano;

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

R⁴ is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents. Preferably, Pg is acetyl; R^{2a} and R^{1a} are both chloro; m and n are both 0; and R⁴ is 2,2-difluoro-*n*-propyl.

In yet another embodiment of the present invention, an intermediate having the Formula (1e) is provided.



wherein

Pg is a hydroxy-protecting group;

R^{2a}, R^{2b}, R^{1b}, and R^{1a} are each independently halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or cyano;

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

R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl, aryl, heteroaryl, aryl (C_1-C_4) alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl (C_1-C_3) alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents. Preferably, Pg is acetyl; R^{2a} and R^{1c} are both chloro; m and n are both 0; and R^4 is 2,2-difluoro-*n*-propyl.

Some of the compounds prepared by the processes described herein may exist as rotamers. For example, at least two major rotameric species have been observed by NMR for intermediates 1d-1, 1e-1, and 1-1f (deprotected 1e-1). In addition, tautomeric forms of the compounds are also within the scope of the present invention.

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1} . The alkane radical may be straight or branched. For example, the term " (C_1-C_8) alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 8 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion (i.e., alkyl moiety) of an alkoxy, acyl (e.g., alkanoyl), alkylamino, dialkylamino, and alkylthio group have the same definition as above. Unless specified otherwise, "alkyl" is a general designation for a (C_1-C_8) alkyl. When indicated as being "optionally substituted", the alkane radical or alkyl moiety may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (generally, one to three substituents except in the case of halogen substituents such as perchloro or perfluoroalkyls) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." "Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., "fluoro-substituted alkyl" refers to fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2-trifluoroethyl, 1,2,2-trifluoroethyl, 1,2,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,1,2-tetrafluoroethyl, 1,1,2,2,2-pentafluoroethyl, 1,1,1,2,2-pentafluoroethyl, perfluoroethyl, etc.). Preferred halo-substituted alkyls are the chloro- and fluoro-substituted alkyls, more preferably, fluoro-substituted alkyls. When substituted, the alkane radicals or alkyl moieties are preferably fluoro substituents (as described above), or 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3) alkyl, (C_2-C_6) cycloalkyl, (C_2-C_3) alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3) alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6) alkyl amino, di- (C_1-C_4) alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy (C_2-C_3) alkylamino, or keto (oxo), and more preferably, 1 to 3 fluoro groups, or 1 substituent selected from (C_1-C_3) alkyl, $(C_2-$

22
21

C_6)cycloalkyl, (C_6)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, (C_1 - C_2)alkoxy, (C_1 - C_4)alkyl amino or di-(C_1 - C_2)alkyl amino.

The terms "partially or fully saturated carbocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated cycloalkyl") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the carbocyclic ring is generally a 3- to 8-membered ring. For example, partially or fully saturated carbocyclic rings (or cycloalkyl) include groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, and the like. When designated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated cycloalkyl group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted carbocyclic ring also includes groups wherein the carbocyclic ring is fused to a phenyl ring (e.g., indanyl). The carbocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the carbocyclic ring system. When substituted, the carbocyclic group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1 - C_4)alkyl, (C_2 - C_3)alkenyl, (C_1 - C_6)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1 - C_3)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1 - C_6)alkyl amino, di-(C_1 - C_4)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1 - C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2 - C_3)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably 1 or 2 from substituents independently selected from (C_1 - C_2)alkyl, 3- to 6-membered heterocycle, fluoro, (C_1 - C_3)alkoxy, (C_1 - C_6)alkyl amino or di-(C_1 - C_2)alkyl amino. Similarly, any cycloalkyl portion of a group (e.g., cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, etc.) has the same definition as above.

The term "partially saturated or fully saturated heterocyclic ring" (also referred to as "partially saturated or fully saturated heterocycle") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring is generally a 3- to 6-membered ring containing 1 to 3 heteroatoms (preferably 1 or 2 heteroatoms) independently selected from sulfur, oxygen and/or nitrogen. Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide, and the like. When indicated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated heterocycle group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the

definition for "substituted." A substituted heterocyclic ring includes groups wherein the heterocyclic ring is fused to an aryl or heteroaryl ring (e.g., 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydroindolyl, 2,3-dihydrobenzothienophenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl, etc.). When substituted, the heterocycle group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₄)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), or keto (oxo), and more preferably with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl, (C₆)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, or fluoro. The heterocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the ring atoms within the heterocyclic ring system. Similarly, any heterocycle portion of a group (e.g., heterocycle-substituted alkyl, heterocycle carbonyl, etc.) has the same definition as above.

The term "aryl" or "aromatic carbocyclic ring" refers to aromatic moieties having a single (e.g., phenyl) or a fused ring system (e.g., naphthalene, anthracene, phenanthrene, etc.). A typical aryl group is a 6- to 10-membered aromatic carbocyclic ring(s). When indicated as being "optionally substituted", the aryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." Substituted aryl groups include a chain of aromatic moieties (e.g., biphenyl, terphenyl, phenylnaphthalyl, etc.). When substituted, the aromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, or (C₁-C₄)alkoxy. The aryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the aromatic ring system. Similarly, the aryl portion (i.e., aromatic moiety) of an aroyl or aroyloxy (i.e., (aryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "heteroaryl" or "heteroaromatic ring" refers to aromatic moieties containing at least one heteroatom (e.g., oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof) within a 5- to 10-membered aromatic ring system (e.g., pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thienyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothienophenyl, benzoxazolyl, etc.). The heteroaromatic moiety may consist of a single or fused ring system. A typical single heteroaryl ring is a 5- to 6-membered ring containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen and a typical fused heteroaryl ring

system is a 9- to 10-membered ring system containing one to four heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen. When indicated as being "optionally substituted", the heteroaryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." When substituted, the heteroaromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₄)alkyl amino, di-(C₁-C₄)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₄)alkyl amino. The heteroaryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the atoms within the aromatic ring system (e.g., imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrid-5-yl, or pyrid-6-yl). Similarly, the heteroaryl portion (i.e., heteroaromatic moiety) of a heteroaryl or heteroaryloxy (i.e., (heteroaryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "substituted" specifically envisions and allows for one or more substitutions that are common in the art. However, it is generally understood by those skilled in the art that the substituents should be selected so as to not adversely affect the pharmacological characteristics of the compound or adversely interfere with the use of the medicament. Suitable substituents for any of the groups defined above include (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, halo (e.g., chloro, bromo, iodo and fluoro), cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, amino, mono- or di-(C₁-C₆)alkyl amino, quaternary ammonium salts, amino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkylthio, cyanoamino, nitro, (C₁-C₆)carbonyl, keto (oxo), acyl, (C₁-C₆)alkyl-CO₂-, glycolyl, glycolyl, hydrazino, guanlyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C₁-C₆)alkyl-C(O)-, thio(C₁-C₆)alkyl-CO₂-, and combinations thereof. In the case of substituted combinations, such as "substituted aryl(C₁-C₆)alkyl", either the aryl or the alkyl group may be substituted, or both the aryl and the alkyl groups may be substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents except in the case of perhalo substitutions). An aryl or heteroaryl substituted carbocyclic or heterocyclic group may be a fused ring (e.g., indanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydroindolyl, etc.).

The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I) or (II) (including prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the

pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent of the carboxy group that blocks or protects the carboxy functionality. Common carboxy-protecting groups include $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(p-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(p-nitrophenylsulfonyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)-ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

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

DETAILED DESCRIPTION

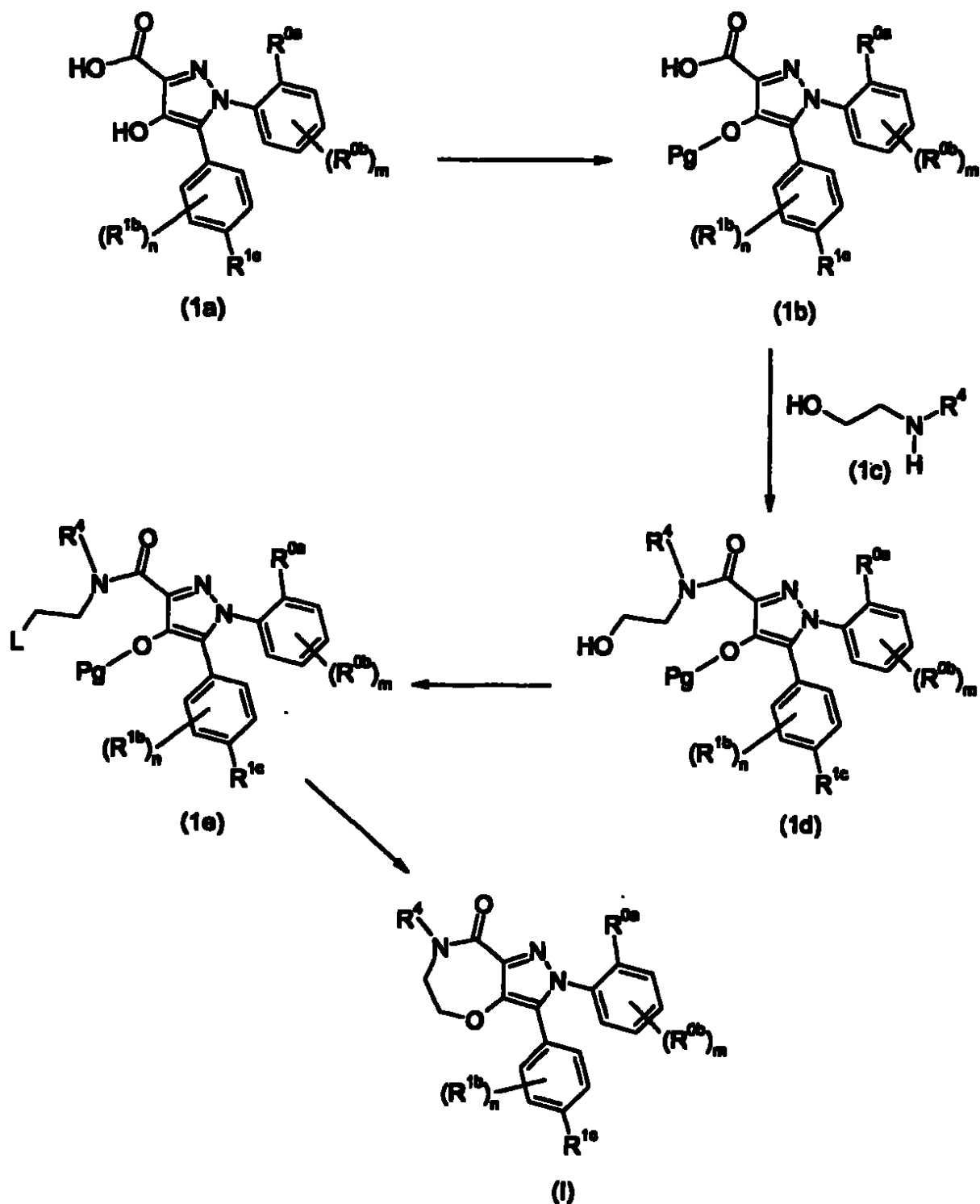
The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilstein Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

In the preparation of the bicyclic pyrazolyl compounds, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc). The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of protecting groups and their use, see Theodore W. Greene and Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2002.

Scheme I below summarizes the process of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the

Examples section below. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives.

3



Scheme I

The compound of Formula (1a) can be prepared by either of the procedures outlined in Schemes II or III below. The hydroxy group on the pyrazole ring is protected with a hydroxy-protecting group before reacting with the desired hydroxyalkylamine compound (1c).

Any hydroxy-protecting group can be used that is known in the art; however, an acetyl protecting group is preferred. For example, when an acetyl protecting group is used, a base (e.g., N,N-diisopropylethylamine) may be added slowly to a suspension of intermediate (1a) in a polar solvent (e.g., methylene chloride) at or slightly below room temperature followed by the addition of acetic anhydride. The carboxylic acid group on the pyrazole ring is then condensed with the desired hydroxyalkylamine compound (1c) to form an amide linkage. Standard amidation procedures well-known to those skilled in the art can be used. For example, compound of Formula (1b) can be treated with 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine followed by the addition of 4-methylmorpholine below room temperature and then slowly warmed to ambient temperature. The complex formed is then reacted with the desired hydroxyalkylamine compound (1c) to form the amide (1d) at a temperature between about 20 °C and about 25 °C. The hydroxy group on the alkyl amine is converted to a leaving group (e.g., halo, mesylate, tosylate or any group capable of being displaced with the oxygen anion in the following cyclization reaction). When the leaving group is chloro, then the amide (1d) can be treated with a chlorinating agent (e.g., methanesulfonyl chloride in the presence of a base (e.g., N,N-diisopropylethylamine)) at a temperature of about 0 °C and then allowed to warm slowly to ambient temperature. Finally, the intermediate (1e) can be cyclized to the desired compound of Formula (I) (e.g., treatment with cesium carbonate at a temperature between about 20 °C and 30 °C). The advantage of this synthetic route is that the intermediate (1a) can be converted to the chloro intermediate (1e) in two steps without isolating any of the intervening intermediates (1b) or (1d).

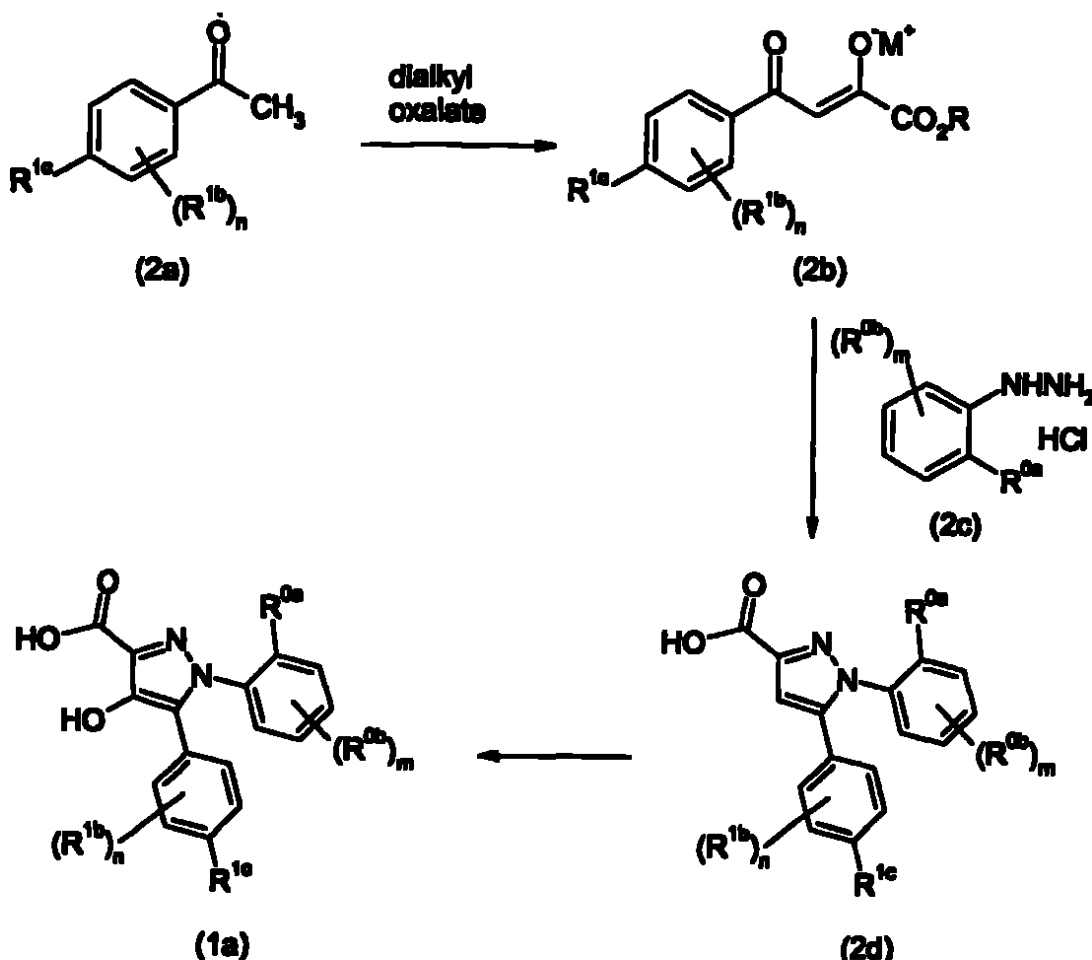
An overview of *ortho*-metallation chemistry (i.e., conversion of intermediates 2d to 1a) may be found in Snieckus, V., *Chem. Rev.* (1990) 90, 879; Examples of *ortho*-metallation of aryl carboxylic acids can be found in Mortier, J., Moyroud, J., *J. Org. Chem.* (1994) 59, 4042 and Bennetau, B., Mortier, J., Moyroud, J., Guesnet, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1995) 10, 1285. . An example of an aryl-metal species being reacted with a trialkylborate followed by treatment with basic hydrogen peroxide to give a phenol can be found in Hawthorne, M., *J. Org. Chem.* (1957) 22, 1001. General procedures for using 4-methylmorpholine/ 2-chloro-4,6-dimethoxytriazine to make amides (i.e., conversion of intermediates 1b to 1d) may be found in Kaminski, Z. J., *Synthesis* (1987) 917; Kaminski, Z. J., Paneth, P., Rudzinski, J., *J. Org. Chem.* (1998) 63, 4248; and Garrett, C. E., Jang, X., Prasad, K., Repic, O., *Tetrahedron Letters* (2002) 43, 4161. General procedures for

deacetylation (i.e., conversion of intermediates 1e to 1f) may be found in Rapoport, H., Plattner, J. J., Glass, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* (1972) 94, 8613

2A

For a detailed preparation using the procedures described above, see the Example section below.

- 5 The hydroxy intermediate (1a) can be synthesized using the procedures described in Scheme II below.

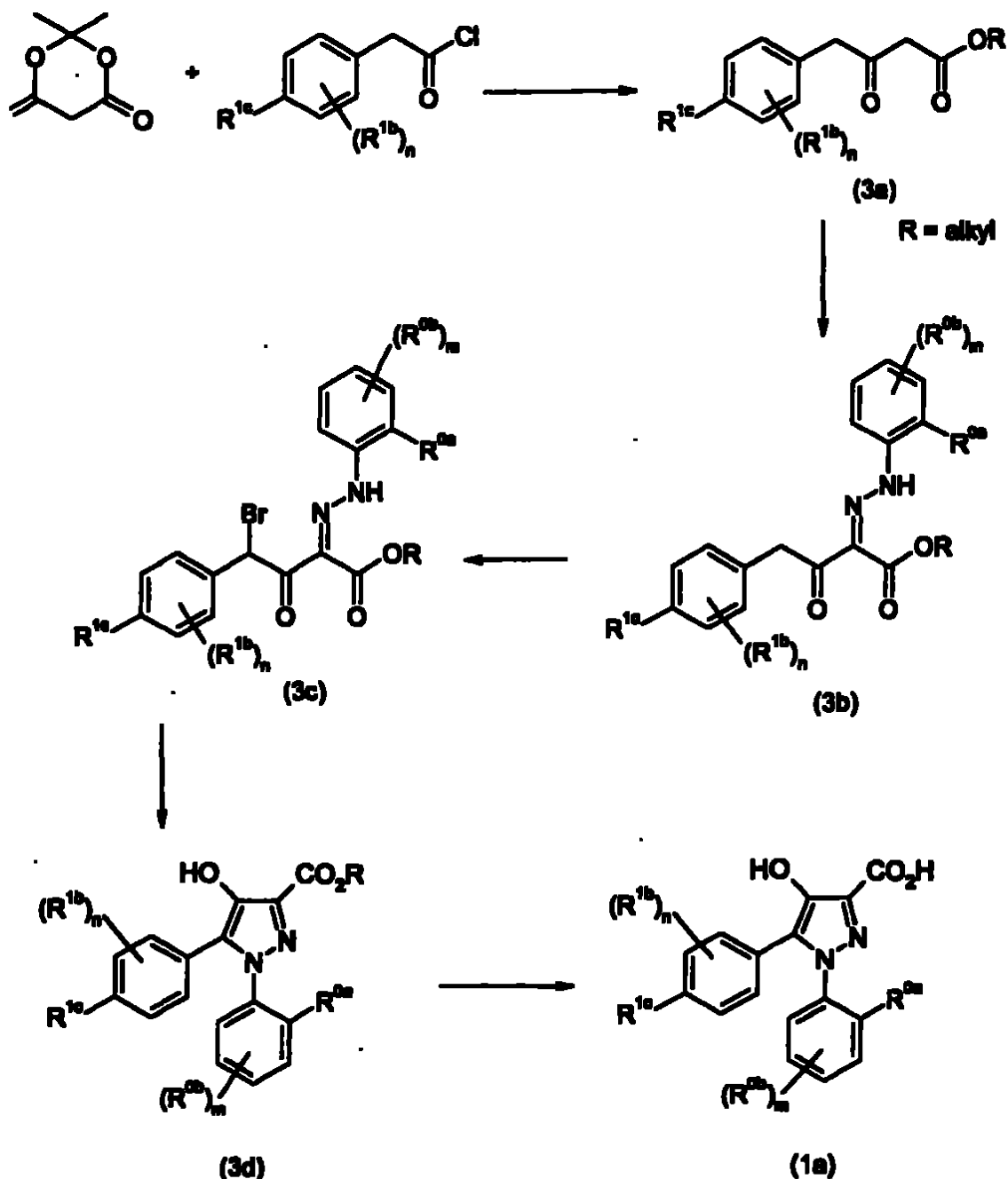


Scheme II

- The desired starting material (2a) may be purchased from a variety of chemical suppliers or prepared using standard chemical preparations as described in standard chemical synthesis books (e.g., Beilstein). The pyrazole ring may be built by first reacting the desired compound of Formula (2a) with dialkyl oxalate (e.g., dimethyloxalate or diethyloxalate) in the presence of a strong base (e.g., lithium bis(trimethylsilyl)amide) in an aprotic solvent (e.g., *tert*-butyl methyl ether and tetrahydrofuran). The resultant enol (2b) may then be reacted with the desired hydrazine salt (2c) in a polar solvent (e.g., ethanol) followed by treatment with a strong base (e.g., alkali metal hydroxide). A hydroxy group may then be attached to the pyrazole ring by treating the compound of Formula (2d) with an alkyl lithium (e.g., hexyllithium, *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium and *tert*-butyllithium) and

trialkylborate (e.g., trimethylborate, triethylborate and trisopropylborate) followed by treatment with basic hydrogen peroxide.

Alternatively, the hydroxy intermediate (1a) can be prepared using the synthetic steps outlined in Scheme III below.



Scheme III

The keto ester intermediate (3a) can be prepared by condensing the desired acid chloride with 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione in the presence of a base (e.g., pyridine) in an aprotic solvent (e.g., methylene chloride) followed by heating at an elevated temperature in a protic solvent (e.g., ethanol). The hydrazone intermediate (3b) can then be prepared by

treating the keto ester (3a) with the desired amine in the presence of sodium nitrate in an acidic medium (e.g., aqueous acetic acid). The bromo group may then be introduced using standard bromination procedures well-known to those skilled in the art. For example, intermediate (3b) can be treated with copper (II) bromide in an aprotic solvent (e.g., ethyl acetate and chloroform) at an elevated temperature. Cyclization of the bromo intermediate (3c) may then be accomplished by heating in a polar solvent (e.g., methanol) in the presence of sodium acetate. The hydroxy ester intermediate (3d) can then be hydrolyzed to the corresponding hydroxy carboxylic acid (1a) using conventional hydrolysis processes well-known to those skilled in the art. For example, the ester (3d) can be treated with a metal hydroxide (e.g., potassium hydroxide) in the presence of an aqueous protic solvent (e.g., methanol). For an example of a detailed preparation using the procedures described above, see the Example section below.

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

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

The compounds may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds

as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound incorporates a double bond or a fused ring, both the *cis*- and *trans*-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

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

15 The compounds may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

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

The present invention also embraces isotopically-labeled compounds (including intermediates) which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be
30 incorporated into the intermediates or compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{34}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I and ^{35}Cl , respectively.

The preparation of certain isotopically-labeled compounds (e.g., those labeled with
35 ^3H and ^{14}C) is useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may

27
26

afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Positron emitting isotopes such as ^{18}O , ^{13}N , ^{11}C , and ^{18}F are useful for positron emission tomography (PET) studies to examine substrate receptor occupancy.

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

10 Compounds made by the process of the present invention are useful for treating diseases, conditions and disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

Preliminary investigations have indicated that the following diseases, conditions, and/or disorders are modulated by cannabinoid receptor antagonists: eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, 15 bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), 20 tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, inflammation, 25 gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit disorder (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), Parkinson's disease, and type II diabetes.

Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific 30 details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

EXAMPLES

Unless specified otherwise, reagents, solvents and starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), 35 Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

General Experimental Procedures

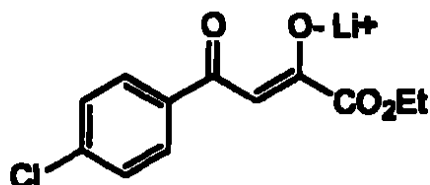
NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 MHz for proton. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; bs, broad singlet; 2s, two singlets. Atmospheric pressure chemical ionization mass spectra (APCI) were obtained on a Fisons™ Platform II Spectrometer (carrier gas: acetonitrile: available from Micromass Ltd, Manchester, UK). Chemical ionization mass spectra (CI) were obtained on a Hewlett-Packard™ 5989 Instrument (ammonia ionization, PBMS: available from Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Electrospray ionization mass spectra (ES) were obtained on a Waters™ ZMD Instrument (carrier gas: acetonitrile: available from Waters Corp., Milford, MA). Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -containing ions and 1:1 for $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -containing ions) and the intensity of only the lower mass ion is given. In some cases only representative ^1H NMR peaks are given. MS peaks are reported for all examples. Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line ($\lambda = 589 \text{ nm}$) at the indicated temperature and are reported as follows $[\alpha]_D^{25}$, concentration ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), and solvent.

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

The following section provides representative examples of useful starting materials and/or intermediates that may be used in the process of the present invention.

Starting Materials and/or Intermediates

Preparation of 4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-but-2-enic acid ethyl ester lithium salt (I-2b):



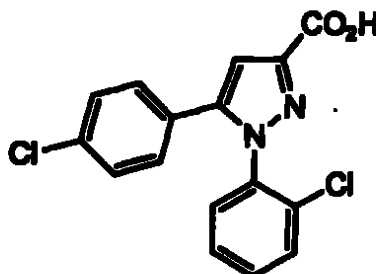
I-2b

Lithium bis(trimethylsilyl)-amide (149 ml; 1.0 M in tetrahydrofuran, 149 mmol) was added to *tert*-butyl methyl ether (350 ml) at room temperature. The resulting solution was then cooled to -75°C . 1-(4-Chlorophenyl) ethanone (23.28 g, 150.6 mmol) was added as a solution in 23 ml of *tert*-butyl methyl ether over 3 minutes while keeping the internal temperature less than

-70°C. The reaction solution was allowed to stir for 1 hour at -75°C, then diethyl oxalate (22.0 g, 150 mmol) was added neat over 5 minutes while keeping the internal temperature less than -70°C. The clear dark orange reaction solution was then warmed to room temperature over 4 hours. (The product began to precipitate at -3 °C) The reaction was allowed to stir for 15 hours at room temperature, followed by isolation of the precipitated product by filtration. The filtercake was washed with 100 ml of room temperature tert-butyl methyl ether and then dried at 60 °C *in vacuo* for 1 hour to give 4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-but-2-enic acid ethyl ester lithium salt **1-2b** (36.72 g, 94%) as a powdery yellow solid.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1.94H, J=8.7 Hz), 7.66 (d, 0.06H, J=8.7 Hz), 7.43 (d, 1.94H, J=8.7Hz), 7.31 (d, 0.06H, J= 8.3 Hz), 6.37 (s, 0.97H), 5.22 (s, 0.03H), 4.10 (q, 1.94H, J=7.05 Hz), 4.00 (q, 0.06H, J=7.05 Hz), 1.20 (t, 2.91H, J=7.05 Hz), 1.15 (t, 0.09H, J=7.05 Hz). Shows a 97:3 mixture of geometric isomers. Mass Spec (ESI): M+1= 265.2 (mass of neutral compound)

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



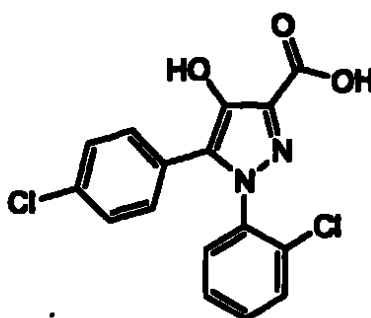
1-2d

4-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-but-2-enic acid ethyl ester lithium salt **1-2b** (30.26 g, 116 mmol) was suspended in 242 ml of ethanol. 2-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (20.88 g, 116 mmol) was added portionwise as a solid over 45 minutes while maintaining an internal temperature between 30-40°C. The reaction mixture went from a yellow suspension to a dark orange suspension. The reaction was allowed to stir for 3 hours while maintaining an internal temperature between 25-35°C. An aqueous potassium hydroxide solution (146 ml of 1.8 M solution, 266 mmol) was added over 20 minutes while maintaining an internal temperature between 20-30°C. The reaction mixture was held for 2.5 hours. Within 30 minutes of potassium hydroxide solution addition, the reaction turned an almost clear, very dark rust orange in color. Aqueous hydrochloric acid (86 ml of 3.9 M solution, 331 mmol) was added over 15 minutes while maintaining the reaction temperature between 20-30°C. The product precipitated during hydrochloric acid addition. The precipitated product was granulated for 16 hours at room temperature. The crude product was isolated by filtration and the filtercake was washed with 150 ml of water. The

filtercake was a yellowish orange solid. After air-drying for 30 minutes, the filtercake was suspended in 480 ml of methanol. The suspension was heated to reflux to give a clear dark orange solution (all solids in solution within 1 hour of reaching reflux) and then held at reflux for 8 hours. The solution was cooled over 4 hours to room temperature, during which time product had precipitated from solution. The reaction mixture was held at room temperature for 10 hours, followed by cooling to 0°C, and stirring for 1.5 hours. Collection of the precipitate by filtration, washing the resulting filtercake with 150 ml of ice-chilled methanol, and drying at 60°C *in vacuo* for 3 hours afforded 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid **1-2d** (29.28 g, 76%) as an off-white solid.

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

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



1-1a

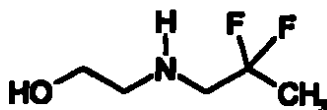
1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid **1-2d** (628.1 g, 1.68 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (11 liters) to give a clear light orange solution. This solution was cooled to -78°C followed by the addition of hexyllithium (2.0 M solution in hexanes, 2.07 liters, 4.14 mol) over a period of 2 hours while keeping internal temperature less than -70°C. During the addition of the first equivalent of hexyllithium, the reaction solution remained clear orange, then during addition of a second equivalent of hexyllithium, the reaction solution turned brown and then very dark green. The reaction mixture was held for 20 minutes at -74°C, then warmed to -50°C over 30 minutes and held for an additional 1 hour at this temperature. The reaction was cooled back to less than -70°C, followed by the addition of neat trimethylborate (238 g, 2.01 moles) over 3 minutes while keeping the temperature less than -68°C. The reaction solution was then warmed to room temperature over 3 hours. The reaction remained very dark green until reaching room temperature after which it turned clear dark orange. Aqueous sodium hydroxide (750ml of 3.0 M, 2.25 mol) was added over 5 minutes to crude reaction solution while maintaining an internal temperature of 10-15°C. Concentrated aqueous hydrogen peroxide (253 g, 30 wt%, 2.01

29
28

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

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

Preparation of Starting material 2-(2,2-Difluoropropylamino)-ethanol (Sm-1c):



Sm-1c

Two 22 liter 3-neck round-bottomed flasks equipped with a mechanical stirrer, thermometer, nitrogen inlet and drying tubes were each charged with ethyl pyruvate (2350 g, 20.24 mol) and then cooled to -15 to -10 °C using a dry ice/acetone bath. [Bis(2-methoxyethyl)amino]sulfur trifluoride (Dexofluor™; 3731 ml, 20.24 mol) was then added to each of the flasks while maintaining the temperature less than -5 °C. The reaction mixtures were then stirred at a temperature less than 30 °C until no more starting material was present by gas chromatography (GC). Each reaction mixture was then added to a stirred mixture of water (16.6 Kg)/ice(16.6 Kg) and sodium bicarbonate (3.3 Kg) in a 30 gallon crock

over approximately 30 minutes. The aqueous mixtures were then stirred overnight to room temperature. The two layers were separated for each crude reaction mixture and the aqueous layers were split in half and each extracted with methylene chloride (3X 2 liters). The methylene chloride layers were combined (24 L total) and then washed with brine (1X 2
5 liters) followed by treatment with charcoal and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed and the liquid residue distilled at 60-110 °C at atmospheric pressure to yield 5557 g (99.4%) of 2,2-difluoro-propionic acid ethyl ester.

A 12 liter 3-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel, condenser, nitrogen inlet and drying tube was charged with
10 2,2-difluoro propionic acid ethyl ester from above (5557 g) and heated to reflux (approximately 53 °C). Ethanolamine (2457 g, 4023 mol) was added to the heated solution over approximately 1 hour while maintaining a gentle reflux. After the addition was complete, the mixture was refluxed for an additional hour (reaction was deemed complete by GC analysis). Ethanol was removed from the reaction mixture by vacuum distillation. The
15 crude product was then crystallized by diluting with toluene (1:1) and followed by cooling to -20 °C. After solids started to precipitate out of solution, hexane (4 ml/1ml) was added and the mixture was allowed to stir for 2 additional hours at -20 °C, followed by holding the mixture in a freezer overnight. The solids were filtered through a polypad and washed with freezer cold hexane (2X 1liter). The isolated solids were then dried *in vacuo* with no heat to
20 give 3000 g (49%) of 2,2-difluoro-N-(2-hydroxyethyl)-propionamide as a low melting solid (mp=38-38°C).

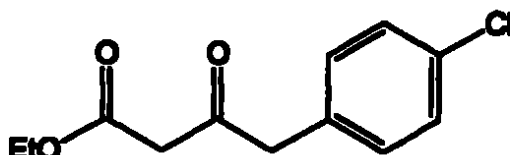
Two 50 liter 3-necked round-bottomed flasks were each equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel, nitrogen inlet and a drying tube. Tetrahydrofuran (THF: 9 liters) was charged to each flask and then cooled to -5 °C. Lithium aluminum hydride
25 (734.5 g, 31.18 mol) was added to each reaction flask portionwise while monitoring gas evolution and maintaining the temperature less than 25 °C using an ice/methanol bath. After the additions were complete, the reaction mixture was cooled to 0 °C and 2,2-difluoro-N-(2-hydroxyethyl)propanamide from above (1500 g, 9.79 mol) dissolved in THF (9 liters) was added to each reaction mixture while maintaining the temperature less than 30 °C. After
30 about 48 - 60 hours, the mixtures were cooled to 0°C using an ice/methanol bath and quenched with a 10% sodium hydroxide solution (3.2 liters) while maintaining the temperature between 0-30 °C. The reaction mixtures were filtered through an 18 inch (45.72 cm) crock funnel using a polypad. The solids from each reaction were slurried with methylene chloride (3X 7 liters) and filtered. All of the filtrates were then combined and
35 concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was distilled and the product collected between 95-100 °C at 25 mm Hg. All of the material collected was redistilled and the

product (2-((2,2-difluoropropyl)amino)ethan-1-ol Sm-1c was collected between 85 °C/17 mm Hg and 102 °C/25 mm Hg.

20

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

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

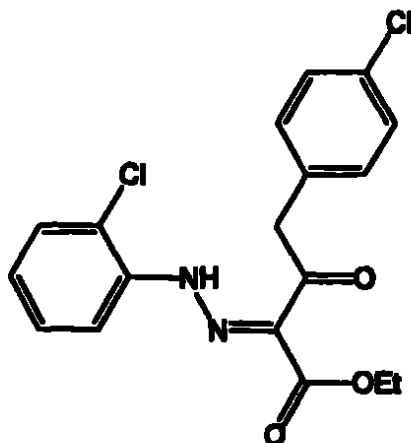


I-3a

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

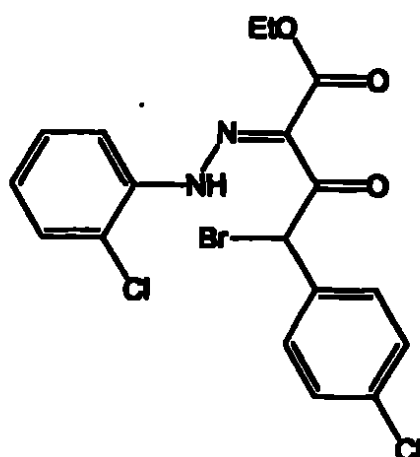
The material obtained above was slurried in ethanol (1 liter), heated to reflux for 3 hours, then cooled and concentrated *in vacuo*. The oily residue was fractionally-distilled under vacuum to afford the title compound (I-3a) as a clear oil, 108 g.

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

**1-3b**

A solution of sodium nitrite (3.4 g, 50.4 mmol) in water (15 ml) was added dropwise over an hour period to a cooled (0 °C), stirred solution of 2-chloroaniline (6.4 g, 50.4 mmol) in acetic acid (50 ml)/water (7 ml). Then a solution of 4-(4-chloro-phenyl)-3-oxo-butyrlic acid ethyl ester **1-3a** (10 g, 42 mmol) in acetic acid (30 ml) was added dropwise over a 30-minutes period to produce an orange slurry (20 ml of water added to aid stirring). After an additional hour, the mixture was filtered, solids washed with water and air-dried. Solids slurried in ethanol (75 ml) for 30 minutes, filtered, solids washed with methanol and dried *in vacuo* to afford the title compound (**1-3b**) as an orange solid, 11.0 g.

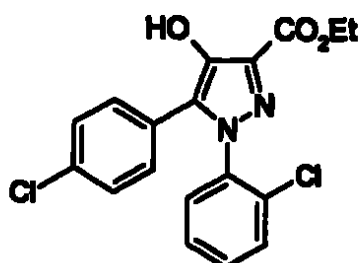
Preparation of 4-Bromo-4-(4-chlorophenyl)-2-[(2-chlorophenyl)-hydrazono]-3-oxobutyrlic Acid Ethyl Ester (1-3c):

**1-3c**

A stirred slurry of 4-(4-chlorophenyl)-2-[(2-chlorophenyl)-hydrazono]-3-oxobutyrlic acid ethyl ester **1-3b** (10.0 g, 26 mmol) and copper(II) bromide (13.4 g, 59.8 mmol) in ethyl acetate (100 ml)/chloroform (100 ml) was heated at 60°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled and filtered through diatomaceous earth followed by washing with chloroform.

The filtrate was diluted with dichloromethane, washed with water, brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (I-3c) as a red oil, 12.1 g.

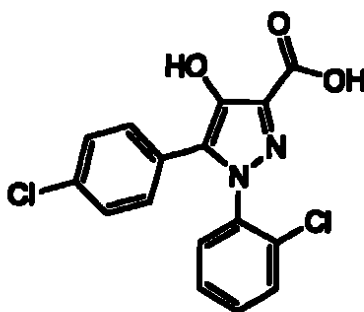
Preparation of Intermediate 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (I-3d):



I-3d

A mixture of 4-bromo-4-(4-chloro-phenyl)-2-[(2-chloro-phenyl)-hydrazono]-3-oxo-butyrac acid ethyl ester I-3c (12.1 g, 26 mmol) and sodium acetate (10.8 g, 130 mmol) in methanol (100 ml) was heated at reflux for 4 hours, cooled, and then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to afford a solid. A slurry of this material in cyclohexane was heated to reflux and allowed to stir at ambient temperature for 2 hours and then filtered to afford the title compound (I-3d) as a yellow solid (I-1d), 6.5 g.

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



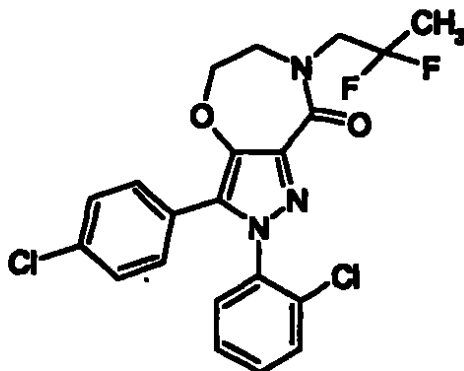
I-1a

Aqueous potassium hydroxide (200 ml, 3.18 M, 636 mmol) was diluted with 1 liter of methanol followed by portionwise addition of 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester I-3d (100 g, 266 mmol) as a solid. Initially, a clear dark orange solution formed, but solids quickly precipitated back out of solution. The reaction mixture was then heated to reflux (a clear dark orange solution was obtained at 55°C). The reaction was held at reflux (70 °C) for 4 hours, followed by cooling to room temperature (a small amount of precipitated out of solution). Another 1 liter of methanol was added (more precipitate formed) followed by 280 ml of water (a clear dark orange solution).

Concentrated aqueous hydrochloric acid was added (57 ml, 12.1 M, 890 mmol) over 10 minutes, keeping the temperature between 20-30°C (pH~3). A precipitate began to come out of solution after HCl addition was 70% complete. The mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature, then the precipitate was collected by filtration, and the resulting
 5 filtercake washed with 500 ml of room temperature 1:1, methanol:water, followed by washing with 500 ml of water. Collected solids were air-dried for 2 hours followed by drying at 60°C and 1 mm for 15 hours to afford 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid **1a** (90.8 g, 98%) as an off-white solid.

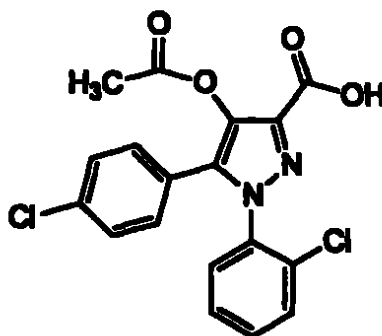
Example 1

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



1A-1

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



1-1b

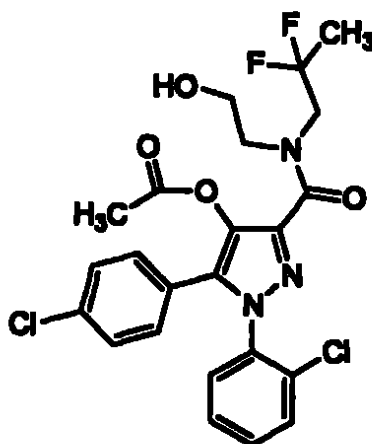
1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid **1a** (572.0 g, 1.84 mol) was combined with 8 liters of methylene chloride to give an off-white suspension. N,N-Diisopropylethylamine (427.9 g, 3.29 mol) was added over 15 minutes while keeping the temperature between 20-25°C. A clear yellow solution resulted. Acetic anhydride (334.5 g, 3.24 mol) was added over 5 minutes keeping the temperature between 20-25 °C. The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The crude reaction

32

solution was washed twice with 4 liter portions of 0.5 M citric acid and once with 4 liters of brine. The crude solution was concentrated *in vacuo* to a total volume of 1 liter. This milky suspension was then added to 4 liters of hexanes causing the desired product to precipitate instantly. The solids were granulated for 30 minutes and then collected by filtration. The filtercake was rinsed with 3 liters of hexanes and then air-dried for 18 hours. The isolated product was then further dried at 60 °C and 8 mm for 2 hours. 4-Acetoxy-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 1b (601.8 g, 94%) was isolated as a powdery, off-white solid.

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

Preparation of Acetic acid 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-3-[(2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-1H-pyrazol-4-yl ester (I-1d):



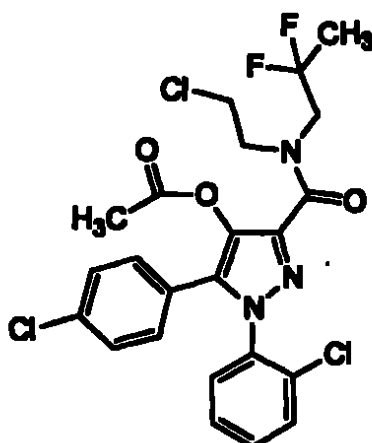
L-1d

4-Acetoxy-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid 1b (581.0 g, 1.48 mol) was dissolved in 10 liters of methylene chloride to give a pale yellow, slightly opaque solution. The solution was filtered through Celite® to give a clear green colored solution. 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (296.8 g, 1.64 mol) was added in one portion as a solid at room temperature to give an opaque suspension (addition is slightly endothermic). 4-Methylmorpholine (182.9 g, 1.80 mol) was added over 15 minutes while keeping the temperature between 18-22°C (reaction returned to being yellow in color). The reaction was allowed to stir for 3 hours at room temperature, then 2-(2,2-difluoropropylamino)-ethanol Sm-1c (228.3 g, 1.64 mol) was added neat over 10 minutes while keeping the temperature between 20-25 °C. The reaction mixture was stirred for 15 hours, then washed twice with 6 liter portions of 10% citric acid and once with 5 liters of brine. The crude product solution was concentrated *in vacuo* to a thick orange oil and then reconstituted in 4 liters of isopropyl ether. After removing 1 liter of distillate, precipitate

began to form. Isopropyl ether (1.5 liters) was added to the crude product suspension and then the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The precipitated solids were collected by filtration and the resulting filtercake was rinsed with 2 liters of room temperature isopropyl ether, followed by air-drying for 16 hours. Acetic acid 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-3-[(2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-1H-pyrazol-4-yl ester **1-1d** (603.0 g, 78%) was isolated as a granular off-white solid.

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

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



1-1e

Method A: Acetic acid 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-3-[(2,2-difluoro-propyl)-(2-hydroxy-ethyl)-carbamoyl]-1H-pyrazol-4-yl ester **1-1d** (580.6 g, 1.12 mol) was dissolved in 10 liters of methylene chloride to give a clear pale yellow solution. After cooling to 0°C, methanesulfonyl chloride (142.4 g, 1.21 mol) was added neat over 5 minutes, followed by addition of neat N,N-diisopropylethylamine (167.9 g, 1.29 mol) over 25 minutes, while keeping the temperature less than 5 °C. After stirring 20 minutes at < 5 °C, the reaction was warmed to room temperature and stirred for 14 hours. The crude reaction solution was washed twice with 4.5 liter portions of 10% citric acid and once with 4 liters of brine. The crude product solution was concentrated *in vacuo* to give a crude solid, then 2 liters of methanol was added followed by stirring for 1 hour. About half of the crude solid had dissolved in and then crystallized from the methanol. This material was collected by filtration and the resulting filtercake was rinsed with 300 ml of room temperature methanol. This first crop of material was dried at 50°C and 10 mm for 2 hours to give 245.2 g, 41.2% of the title compound as an off-white solid. The crude solid that had not dissolved in and crystallized

from methanol was redissolved in 1 liter of methylene chloride, then concentrated to a viscous brownish oil. The methanol mother liquor left over from the first crop was concentrated to a total volume of 800 ml and was then combined with the viscous brownish oil. This mixture was warmed in a 40°C waterbath until a clear solution was obtained, then the resulting solution was cooled to 0°C and stirred for 30 minutes, resulting in product precipitation. The precipitate was collected by filtration, and the resulting filtercake was washed with 200 ml of ice-chilled methanol, followed by air-drying for 16 hours. The second crop material (290.9 g, 48.6%) was isolated as an off-white solid. The overall combined yield of first and second crops of acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester 1g was 536.1 g (90%).

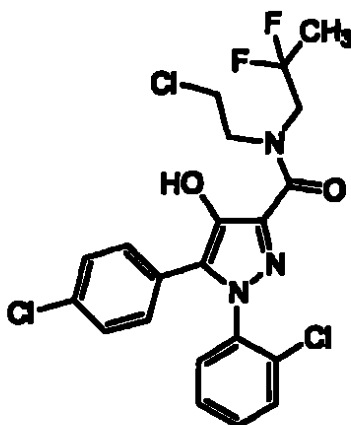
Method B: 1-(2-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 12c (90.8 g, 260 mmol) was dissolved in 1.7 liters of methylene chloride, giving an off-white suspension. 4-Methylmorpholine (58.5 g, 576 mmol) was added, giving a clear yellow solution, followed by addition of acetyl chloride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

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

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7.49-7.47 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 7.14 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 4.46 (t, 0.72H, J cannot be determined), 4.14 (t, 1.28H, J cannot be determined), 3.97 (t, 1.28H, J_{HF}=13.0 Hz), 3.87 (t, 0.72H, J=8.4 Hz), 2.22 (s, 1.08H), 2.20 (s, 1.92H), 1.62 (t, 3H, rotamers, J_{HF}= 19.5 Hz). Two major rotamers present in a ~1.7:1 ratio.

Mass Spec (ESI): M+1=530.2

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



1-1f

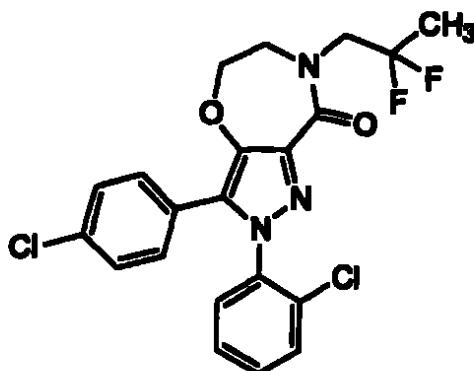
Acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester **1-1g** (3.55 g, 6.69 mmol) was dissolved in 90 ml of methanol with warming in a 40°C waterbath to give a clear colorless solution. The resulting solution was cooled to 0 °C (still a clear, colorless solution), followed by addition of K₂CO₃ (1.02 g, 7.31 mmol) in one portion as a solid (reaction mixture goes from colorless to yellow). The reaction was stirred for 30 minutes at 0 °C followed by addition of concentrated hydrochloric acid (1.2 ml of 12.1 M, 14.5 mmol). Upon neutralization, the reaction turned colorless and clear, then product began to precipitate. The reaction was warmed to room temperature, then 45 ml of water was added, followed by stirring for 2.5 hours. The precipitated solids were collected by filtration and the resulting filtercake was washed with 50 ml of room temperature 2:1, methanol:water. The collected solids were dried at 50 °C in

vacuo for 1 hour to give 1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-amide **1f** (2.86 g, 87%) as a white solid.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 9.67 (s, 0.52 H), 9.57 (s, 0.48 H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 7.17 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 4.75 (t, 0.52 H, J_{HF}=13 Hz), 4.47 (t, 0.48 H, J=6 Hz), 4.08 (t, 0.48 H, J_{HF}=13 Hz), 3.94 (t, 0.52 H, J=6 Hz), 3.84-3.79 (m, 2H), 1.66 (t, 1.44H, J_{HF}=19.3 Hz), 1.59 (t, 1.56H, J_{HF}=19.1 Hz). Two major rotamers present in a ~1.07:1 ratio.

Mass Spec (ESI): M+1 = 488.2

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



1-1A

Acetic acid 3-[(2-chloroethyl)-(2,2-difluoropropyl)-carbamoyl]-1-(2-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl-ester **1f** (513.0 g, 0.97 mol) was suspended in 9.7 liter of ethanol (a off-white suspension). Cesium carbonate (348.0 g, 1.07 mol) was added portionwise as a solid over 2 minutes while maintaining an internal temperature between 21-27°C. Upon Cs₂CO₃ addition, the reaction mixture turned pale yellow (still a suspension). The reaction was allowed to stir at room temperature for 19 hours, then the crude reaction mixture was filtered through Celite® to remove insoluble solids, giving a clear dark yellow filtrate. The Celite® filtercake was washed with 2 liters of ethanol. The crude product solution was concentrated *in vacuo* and gave a yellow solid. This solid was reconstituted in 7 liters of methylene chloride and the resulting mixture was washed once with 5 liters of half saturated aqueous NH₄Cl and once with 4 liters of brine. The product rich methylene chloride layer was concentrated *in vacuo* to a total volume of 2.5 liters. The methylene chloride layer was clear and dark reddish in color. The product rich methylene chloride solution was treated with 105 g of Darco, followed by stirring at reflux for 30 minutes. After cooling, the Darco was filtered off by passing the solution through Celite®. The crude product solution was clear dark orange in appearance. The crude product filtrate was concentrated *in vacuo* to a total volume of 1.1 liters. This product rich methylene chloride

solution was added over 20 minutes to 5 liters of cyclohexane while maintaining a reaction pot temperature of 50-60°C. Halfway through the methylene chloride solution addition, precipitate came out of solution. After complete addition, the methylene chloride solvent was removed at atmospheric pressure (3.55 liters of distillates collected while simultaneously adding 2 liters of cyclohexane to refluxing solution) from the reaction mixture by heating to 79 °C (Internal pot temperature) over a 2.5 hour period. Once the internal temperature reached the boiling point of cyclohexane, all of the methylene chloride had been displaced. The reaction mixture took on a very dark pink/purple coloration with white solids suspended. The reaction mixture was held at 79 °C for 10 minutes, cooled to 50 °C and then held for 13 hours, followed by cooling to 30°C and holding for an additional 4 hours. The precipitated product was collected by filtration, and the resulting filtercake was washed with 3 liters of room temperature cyclohexane, followed by air-drying for 3.5 hours. The isolated solids were further dried at 50°C and 2 mm for 15 hours (loss on drying was only 0.2 g) to give 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one **1-1A** (321.3 g, 73%) as an off-white solid.

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

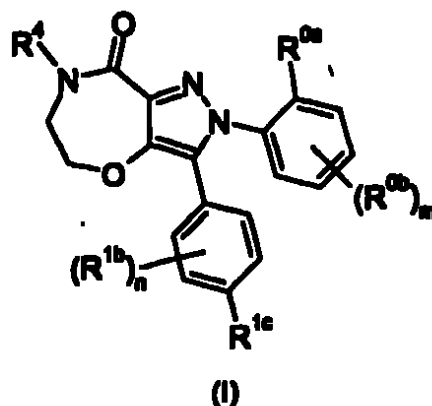
3-(4-Chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one **1-1A** (5.00 g, 11.1 mmol) was dissolved in 20 ml of methylene chloride to give a clear orange solution. Darco KBB (0.5 g) was added followed by heating to reflux and stirring for 1 hour.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

35
3A

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, rotamers, J=9.1 Hz), 7.16 (d, 2H, rotamers, J=8.7 Hz), 4.44 (dd, 2H, J= 5.2 Hz, 1.9 Hz), 3.98 (t, 2H, J_{H-F}= 13 Hz), 3.87 (t, 2H, J=3.7 Hz), 1.87 (t, 3H, J_{H-F}=19.1 Hz)
Mass Spec (ESI): M+1=452.2

What is claimed is:

1. A process for preparing a compound having the Formula (I)



5 wherein

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

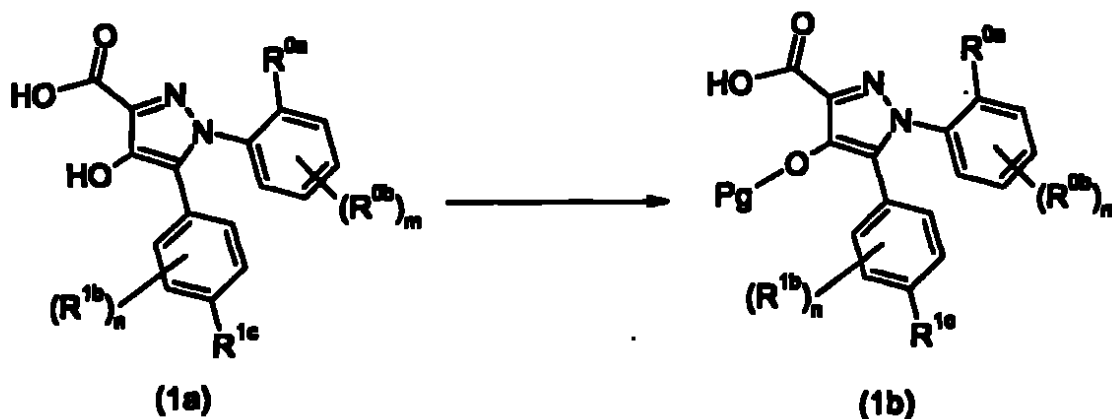
n and m are each independently 0, 1 or 2; and

10 R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, aryl, heteroaryl, aryl (C_1-C_4) alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl (C_1-C_2) alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

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

comprising the steps of:

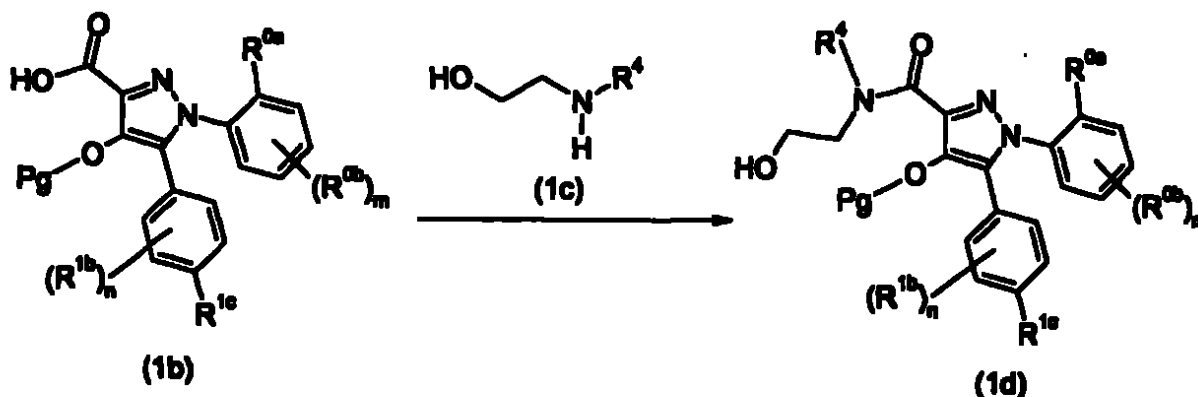
- (1) protecting the hydroxy group of a compound of Formula (1a) with a hydroxy-protecting group to form a hydroxy-protected compound of Formula (1b)



20

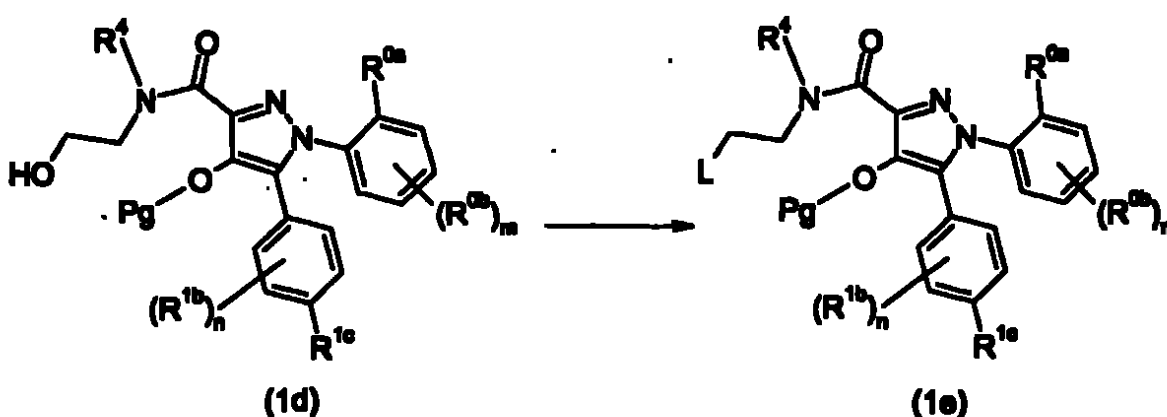
where R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , n and m are as defined above, and Pg is a hydroxy-protecting group;

(2) reacting said hydroxy-protected compound of Formula (1b) with a compound of Formula (1c) to form a compound of Formula (1d)



5 where R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , n , m , Pg , and R^4 are as defined above;

(3) converting the hydroxy group of said compound of Formula (1d) to a leaving group to produce a compound of Formula (1e)



10

where R^{2a} , R^{2b} , R^{1b} , R^{1c} , n , m , Pg , and R^4 are as defined above and L is a leaving group;

(4) removing said hydroxy-protecting group and cyclizing said compound of Formula (1e) to form the compound of Formula (I); and

(5) isolating said compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound, or said salt.

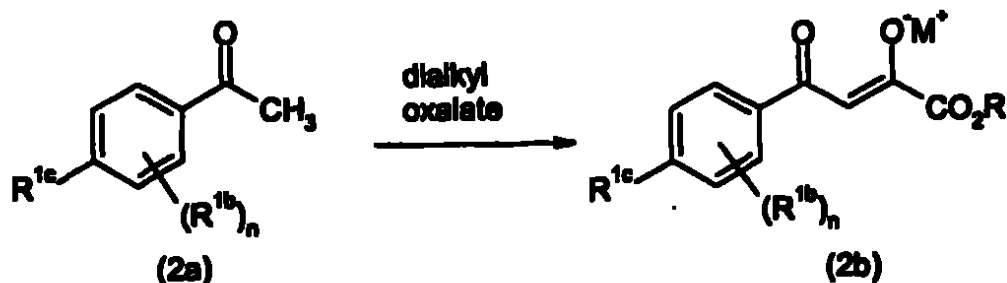
15

2. The process of Claim 1 wherein said compound of Formula (1a) is converted to said compound of Formula (1e) without isolating, said compound of Formula (1b) or said compound of Formula (1d).

20

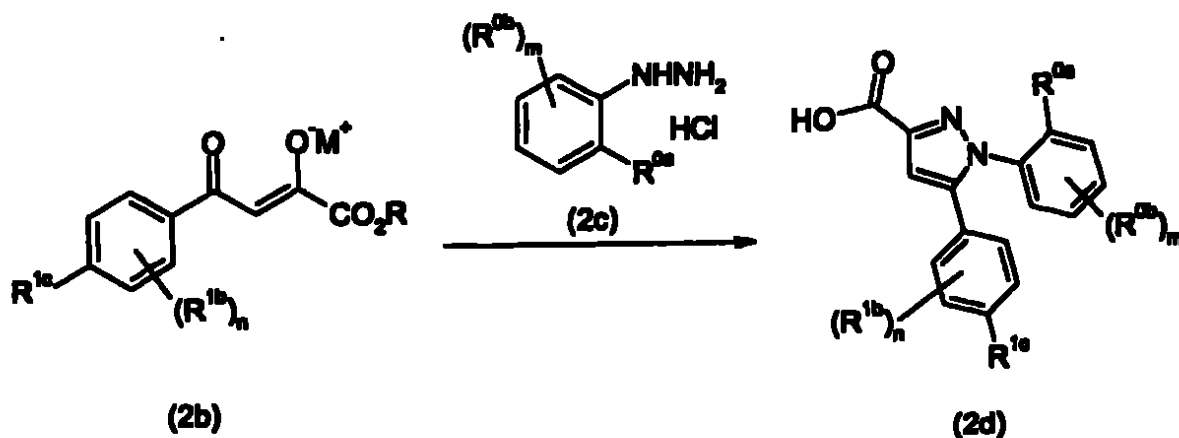
3. The process of Claim 1 wherein said compound of Formula (1a) is prepared by a method comprising the steps of

(i) reacting a compound of Formula (2a) with dialkyl oxalate in the presence of an alkali metal base to form a compound of Formula (2b)



where R^{1b} and R^{1c} are each independently halo, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, or cyano, n is 0, 1 or 2; M is an alkali metal and R is (C_1-C_8) alkyl;

(ii) reacting said compound of Formula (2b) with a compound of Formula (2c) to form a compound of Formula (2d)

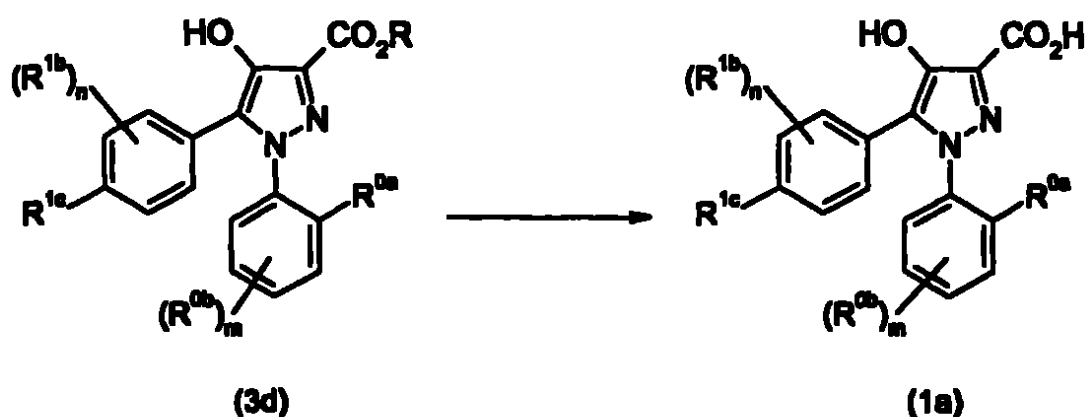


where R^{1b} , R^{1c} , n , and M are as defined above; R^{2a} and R^{2b} are each independently halo, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, or cyano, m is 0, 1 or 2 and R is (C_1-C_8) alkyl; and

(iii) reacting said compound of Formula (2d) with an (C_1-C_8) alkyl lithium followed by a trialkylborate and then treating with basic hydrogen peroxide to produce said compound of Formula (1a).

4. The process of Claim 1 wherein said compound of Formula (1a) is prepared by a method comprising the step of

(i) hydrolyzing a compound of Formula (3d) to form said compound of Formula (1a)

37
36

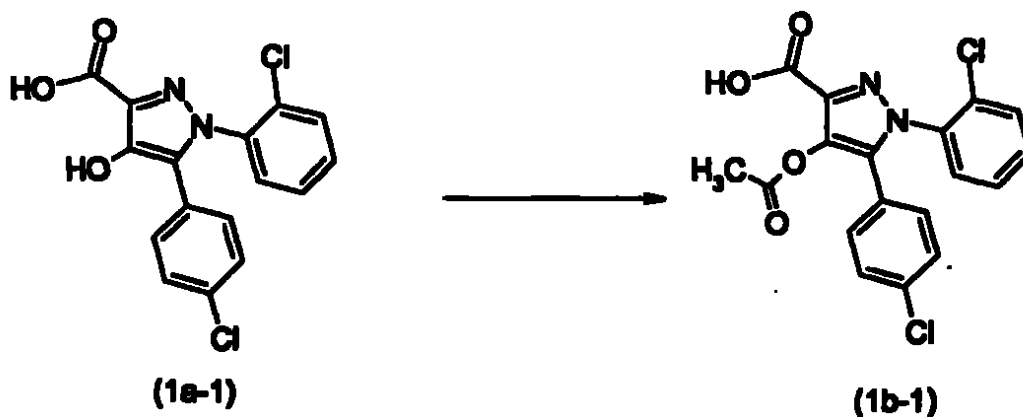
where R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , and R^{1d} are each independently halo, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, or cyano; n and m are each independently 0, 1 or 2; and R is (C_1-C_6) alkyl.

5

5.. A process for preparing 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one, or a solvate or hydrate thereof;

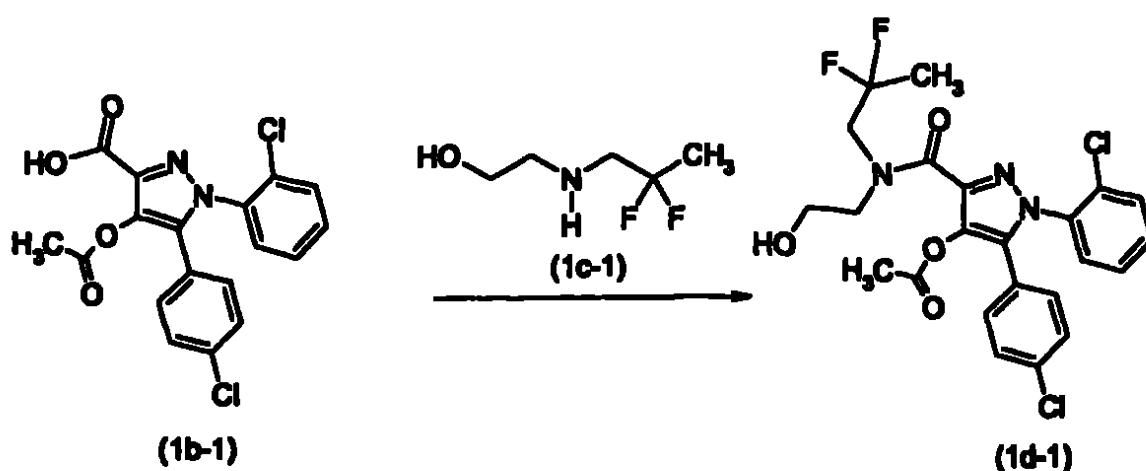
10 comprising the steps of:

(1) protecting the hydroxy group of a compound of Formula (1a-1) with an acetyl group to form a compound of Formula (1b-1);

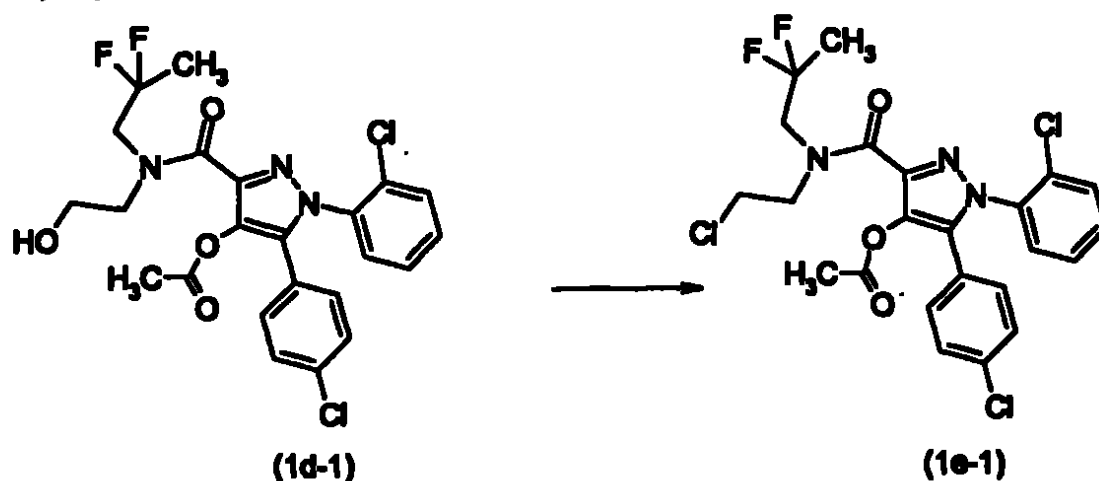


(2) reacting said compound of Formula (1b-1) with a compound of Formula (1c-1) to form a compound of Formula (1d-1)

15



(3) converting the hydroxy group of said compound of Formula (1d-1) to a chloro group to produce a compound of Formula (1e-1)

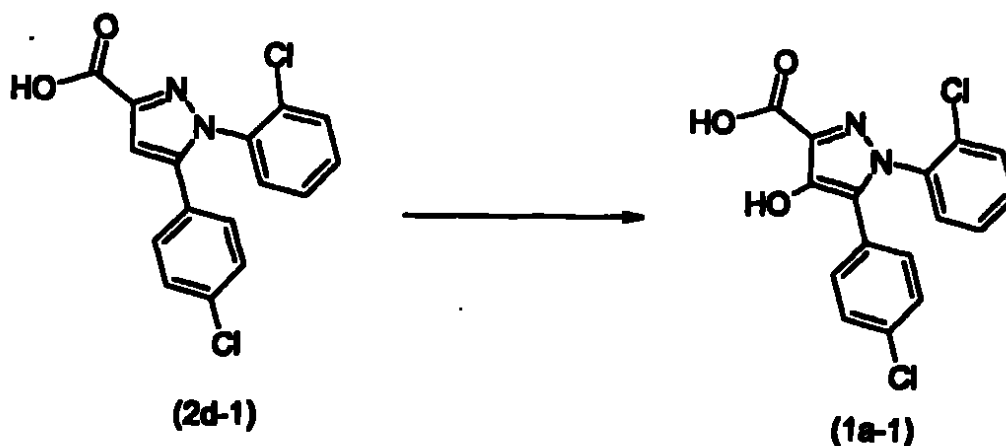


(4) removing said acetyl group and cyclizing said compound of Formula (1e-1) to form 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one; and

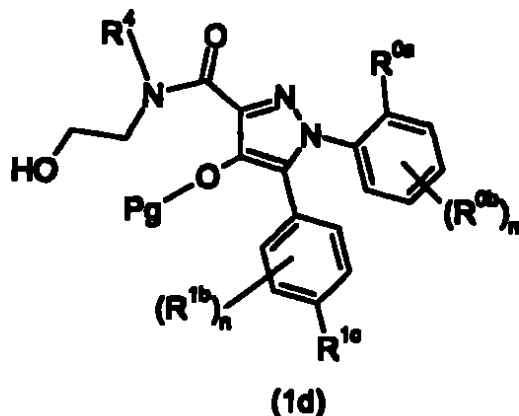
(5) isolating said 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-propyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-one, or a solvate or hydrate thereof.

6. The process of Claim 5 wherein said compound of Formula (1a-1) is converted to said compound of Formula (1e-1) without isolating said compound of Formula (1b-1) or said compound of Formula (1d-1).

7. The process of Claim 5 wherein said compound of Formula (1a-1) is prepared by reacting a compound of Formula (2d-1) with hexyllithium, then trimethylborate, followed by treatment with basic hydrogen peroxide to produce said compound of Formula (1a-1)

38
37

8. A compound having the Formula (1d)



5 wherein

Pg is a hydroxy-protecting group;

R^{9a} , R^{9b} , R^{1a} , and R^{1b} are each independently halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or cyano;

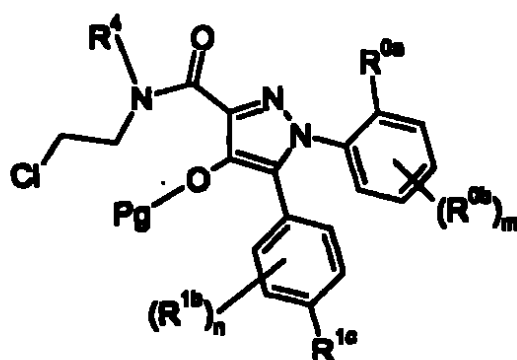
n and m are each independently 0, 1 or 2; and

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

15

9. The compound of Claim 8 wherein Pg is acetyl; R^{9a} and R^{1a} are both chloro; m and n are both 0; and R^4 is 2,2-difluoro-n-propyl.

10. A compound having the Formula (1e)



(1e)

wherein

Pg is a hydroxy-protecting group;

R^{2a}, R^{2b}, R^{1b}, and R^{1a} are each independently halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or cyano;

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

R⁴ is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a 3- to 6-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents.

11. The compound of Claim 10 wherein Pg is acetyl; R^{2a} and R^{1a} are both chloro; m and n are both 0; and R⁴ is 2,2-difluoro-n-propyl.

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PIRAZOLILO BICÍCLICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis mejorado para preparar compuestos de pirazolilo bicíclicos, en particular, 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona. Se ha encontrado que los compuestos pirazolilo bicíclicos son antagonistas del receptor CB1 y son por lo tanto útiles para tratar
10 enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides.

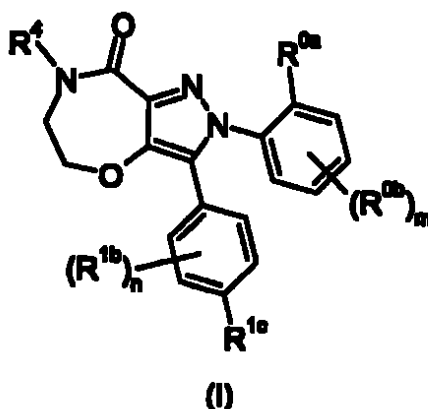
ANTECEDENTES

Los antagonistas de CB-1 han mostrado ser útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, afecciones y/o trastornos incluyendo
15 obesidad, alcoholismo, cese de fumar, enfermedad de Parkinson, disfunciones sexuales, demencia, y así sucesivamente. Consecuentemente, existe un deseo de desarrollar compuestos que antagonicen al receptor CB-1. La publicación de los Estados Unidos nº. 2005/0101592 (solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con nº. de serie 60/518280 presentada en el 7 de noviembre
20 de 2003) describe una serie de compuestos pirazolilo e imidazolilo bicíclicos que actúan como antagonistas de CB-1. Sin embargo, existe una necesidad de producir compuestos de pirazolilo bicíclicos, en particular 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona, en un medio más eficaz y rentable a mayores escalas de fabricación.

25

SUMARIO

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar compuestos de fórmula (I):



5

en la que:

R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4) halosustituido, o ciano (preferiblemente, R^{0a} es cloro, fluoro, o metilo; R^{0b} es cloro, fluoro, o hidrógeno (es decir, m es 0); R^{1c} es cloro, fluoro, alquilo(C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), o ciano; y R^{1b} es hidrógeno (es decir, n es 0));

n y m son cada uno independientemente 0, 1 ó 2 (preferiblemente, n y m son 0 ó 1, más preferiblemente, n y m son ambos 0);

R^4 es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C_1-C_8), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C_1-C_4), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo(C_1-C_3), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o

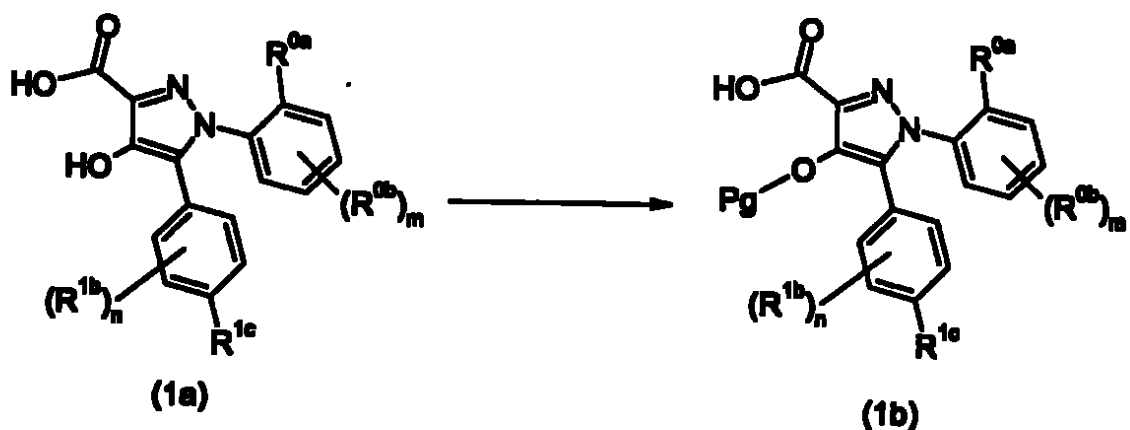
hidrato del compuesto o la sal.

Preferiblemente, R^4 es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_4), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. Más preferiblemente, R^4 es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) halosustituido (preferiblemente, alquilo(C_1-C_8) fluoro-sustituido), ciclopentilo, ciclohexilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o morfolin-1-ilo.

10 Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (por ejemplo, R^{0a} y R^{1c} son ambos cloro, n y m son ambos 0, y R^4 es 2,2-difluoro-*n*-propilo).

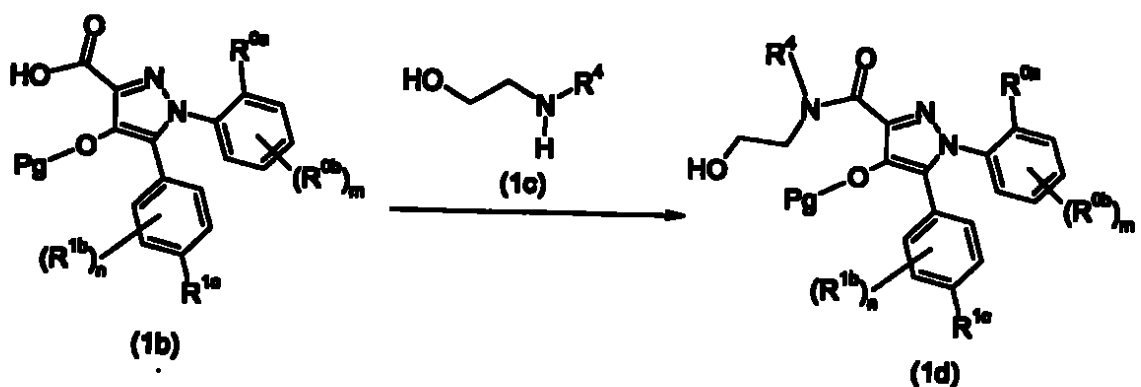
El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) descritos
15 anteriormente comprende las etapas de:

(1) proteger el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (1a) con un grupo protector de hidroxilo para formar un compuesto hidroxilo-protegido de fórmula (1b)



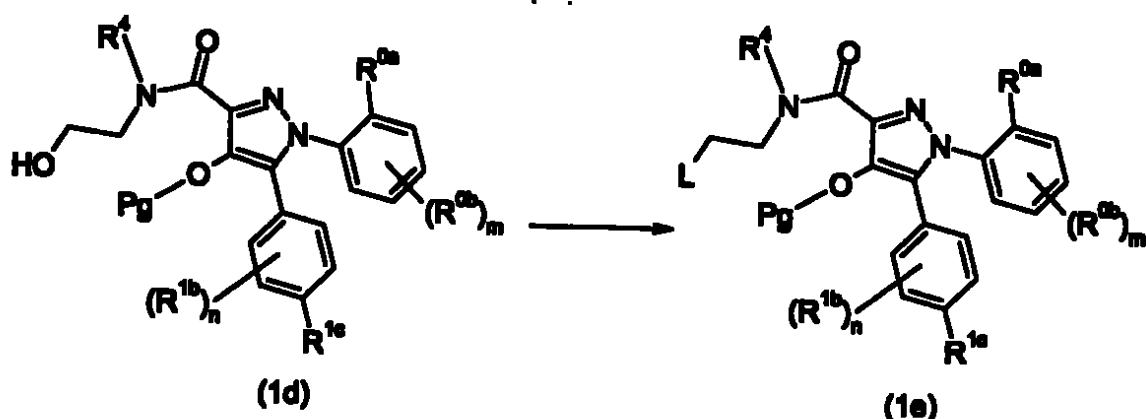
donde R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , m , y n son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg es un grupo protector de hidroxil;

- 5 (2) hacer reaccionar el compuesto hidroxil-prottegido de fórmula (1b) con un compuesto de fórmula (1c) para formar un compuesto de fórmula (1d)



- 10 donde R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , m , n y R^4 son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y Pg es un grupo protector de hidroxil;

(3) convertir el grupo hidroxil del compuesto de fórmula (1d) en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula (1e)



donde R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , m , n y R^4 son como se definen anteriormente para el
5 compuesto de fórmula (I), Pg es un grupo protector de hidroxilo, y L es un grupo saliente (por ejemplo, halo, mesilato, tosilato, o cualquier grupo capaz de ser desplazado mediante un anión de oxígeno);

(4) retirar dicho grupo protector de hidroxilo y ciclar el compuesto de fórmula (1e) para formar el compuesto de fórmula (I); y

10 (5) aislar el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del compuesto o sal.

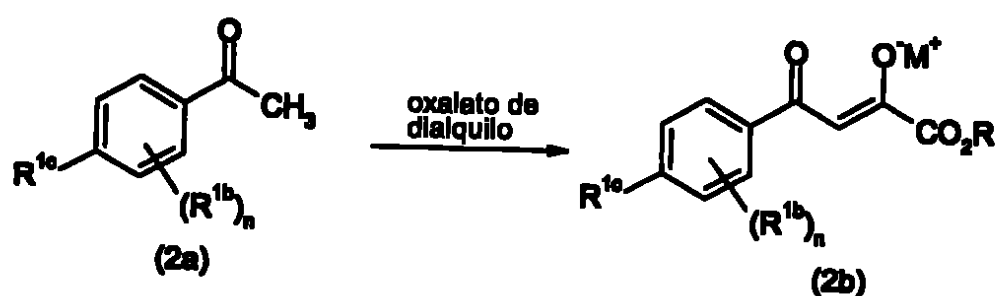
Una ventaja de este procedimiento es que el compuesto de fórmula (1a) se puede convertir en el compuesto de fórmula (1e) sin aislar el compuesto de fórmula (1b) o el compuesto de fórmula (1d).

15 El procedimiento descrito anteriormente puede comprender adicionalmente la siguiente etapa

en la que el compuesto de fórmula (1a) se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2a) con un oxalato de

dialquilo en presencia de una base de metal alcalino (por ejemplo, un amiduro de metal alcalino o una amina secundaria entorpecida estéricamente (bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, diisopropilamiduro de litio, y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio) o un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, etóxido de sodio y metóxido de sodio)) para formar un compuesto de fórmula (2b).

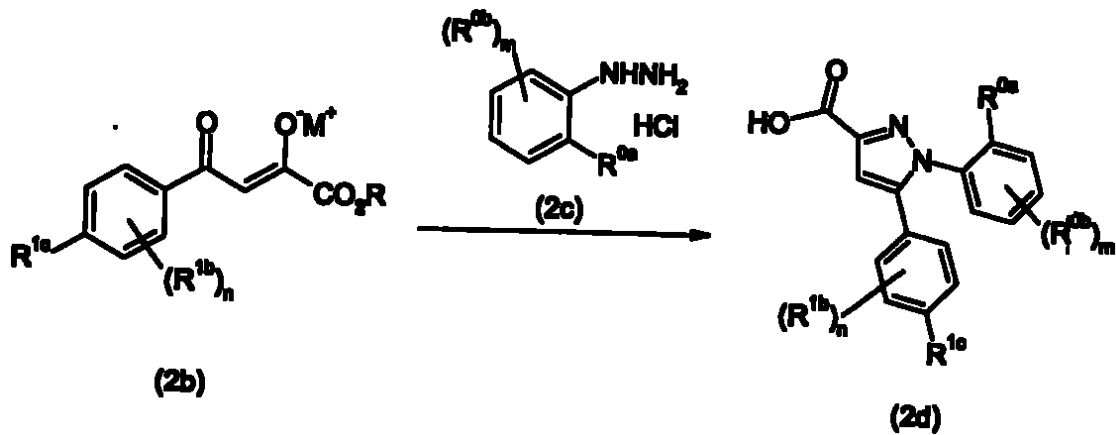


10

donde R^{1b} , R^{1c} y n son como se describe anteriormente para el compuesto de fórmula (I), M es un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio o potasio) y R es un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$);

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2b) con un compuesto de fórmula (2c) seguido por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino para formar un compuesto de fórmula (2d)

15

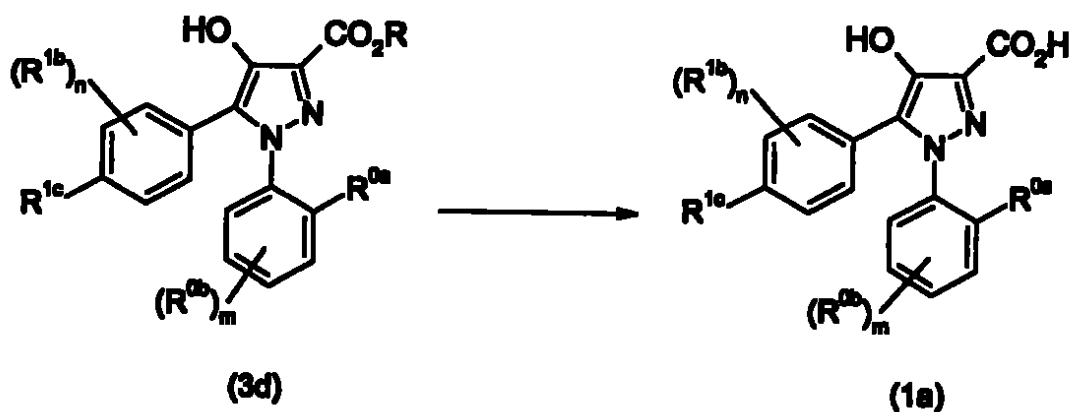


donde R es un grupo alquilo(C₁-C₈), M es como se define anteriormente, y R^{0a}, R^{0b}, R^{1b}, R^{1c}, n y m son como se define anteriormente para el compuesto de fórmula (I); y

(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2d) con un trialquilborato en presencia de un alquil litio seguido por tratamiento con peróxido de hidrógeno básico para producir el compuesto de fórmula (1a). Un ejemplo de un peróxido de hidrógeno básico es NaOOH el cual se forma mezclando hidróxido de sodio acuoso con peróxido de hidrógeno acuoso.

En un procedimiento alternativo, el compuesto de fórmula (1a) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la etapa de

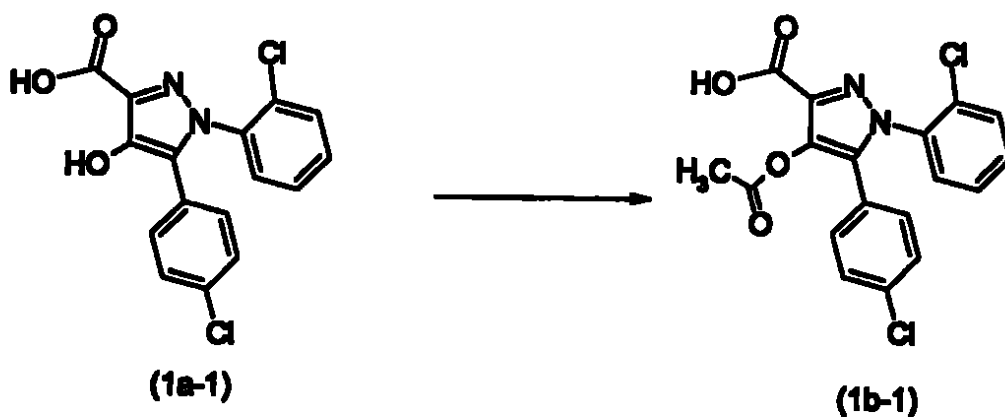
(i) hidrolizar un compuesto de fórmula (3d) para formar el compuesto de fórmula (1a)



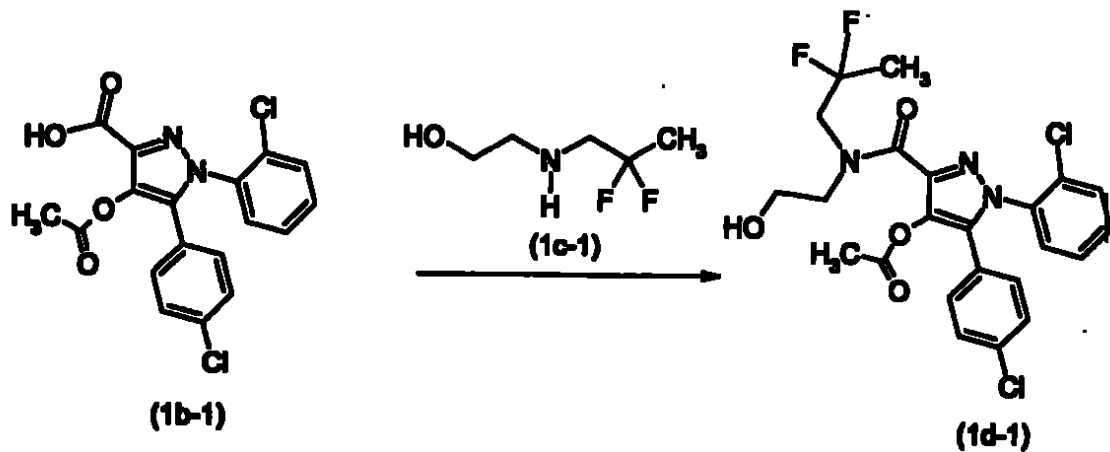
donde R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , n y m son como se define anteriormente para el compuesto de fórmula (I); y R es alquilo (C_1-C_6).

5 En una realización preferida, el procedimiento se usa para producir 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona, o un solvato o hidrato de la misma el cual comprende las etapas de:

(1) proteger el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (1a-1) con
10 un grupo acetilo para formar un compuesto de fórmula (1b-1);

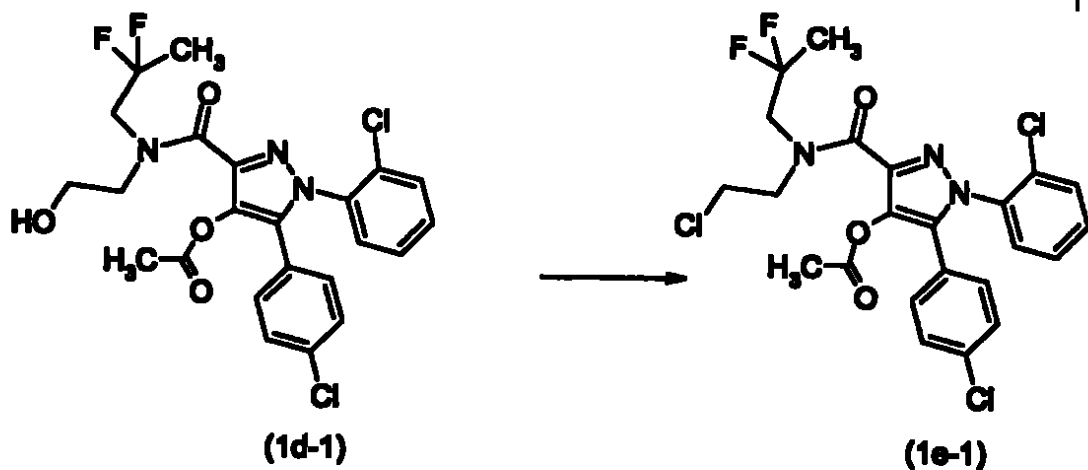


(2) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (1b-1) con un compuesto de fórmula (1c-1) para formar un compuesto de fórmula (1d-1)



5

(3) convertir el grupo hidroxilo de dicho compuesto de fórmula (1d-1) en un grupo cloro para producir un compuesto de fórmula (1e-1)



10

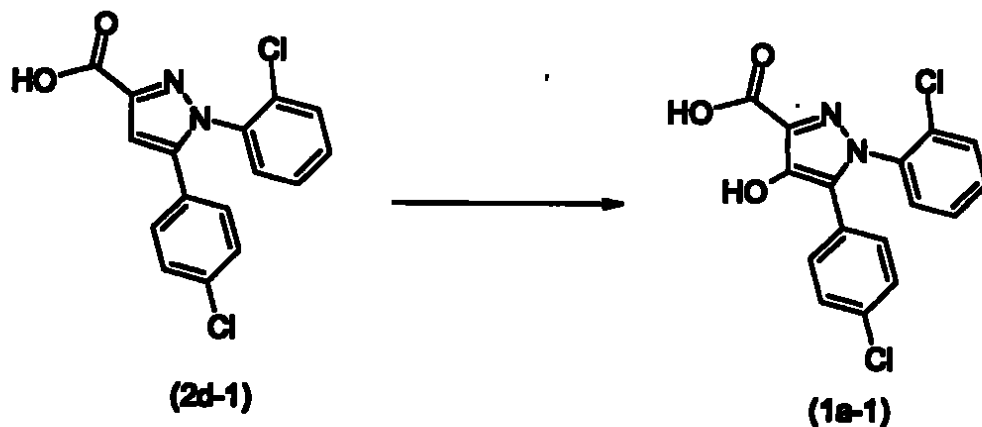
(4) retirar dicho grupo acetilo y ciclar dicho compuesto de fórmula (1e-1) para formar 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-

dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; y

(5) aislar dicha 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona, o un solvato o hidrato de la misma.

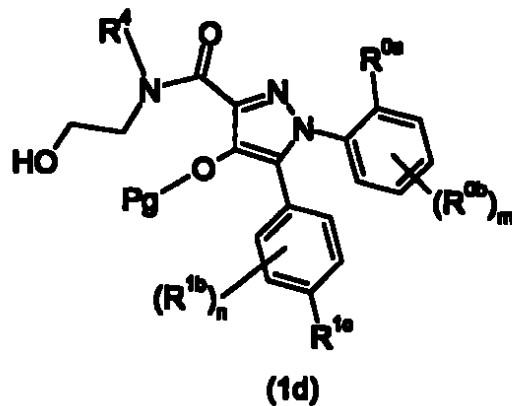
5 Una ventaja de esta vía sintética es que el compuesto de fórmula (1a-1) se puede convertir en el compuesto de fórmula (1e-1) sin aislar el compuesto de fórmula (1b-1), o el compuesto de fórmula (1d-1).

El compuesto de fórmula (1a-1) se puede preparar tratando un compuesto de fórmula (2d-1) con un alquililitio (preferiblemente hexilitio) y
10 después haciéndolo reaccionar con un trialquilborato (preferiblemente trimetilborato) seguido por tratamiento con peróxido de hidrógeno básico para producir el compuesto de fórmula (1a-1).



15

En otra realización de la presente invención, se proporciona un intermedio que tiene la fórmula (1d).



en el que

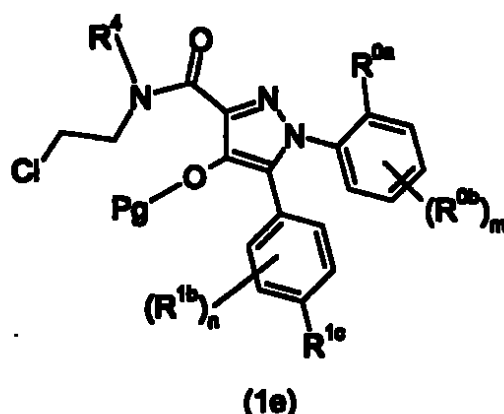
Pg es un grupo protector de hidroxilo;

- 5 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente halo, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halosustituido, o clano;

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

- 10 R¹ es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C₁-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo(C₁-C₃), lactona de 5-6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Preferiblemente, Pg es acetilo, R^{1a} y R^{1c} son ambos cloro; m y n son ambos 0; y R¹ es 2,2-difluoro-*n*-propilo.

- 15 En aún otra realización de la presente invención, se proporciona un intermedio que tiene la fórmula (1e).



en el que

Pg es un grupo protector de hidroxil;

5 R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halosustituido, o ciano;

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

R^4 es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C₁-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o
 10 totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo(C₁-C₃), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y un heterociclo saturado parcial o totalmente de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. Preferiblemente, Pg es acetilo, R^{0a} y R^{1c} son ambos cloro, m y n son ambos 0, y R^4 es 2,2-difluoro-*n*-propilo.

15 Algunos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos en el presente documento pueden existir como rotámeros. Por ejemplo, se han observado al menos dos especies rotámeras principales mediante RMN para intermedios 1d-1, 1e-1, y 1-1f (1e-1 desprotegido). Además, las formas tautómeras de los compuestos están también dentro del

alcance de la presente invención.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo(C_1 - C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal, o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares). De forma similar, la parte alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanoilo), alquilamino, dialquilamino, y alquiltio tiene la misma definición que anteriormente. A menos que se especifique otra cosa, "alquilo" es una designación general para un alquilo(C_1 - C_6). Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o resto alquilo puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógenos tales como percloro o perfluoroalquilos) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición de "sustituido". "Alquilo halo-sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, "alquilo fluorosustituido" se refiere a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,1,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 1,1,1,2,2-pentafluoroetilo, perfluoroetilo, etc.). Alquilos halosustituídos preferidos son los alquilos cloro y

fluoro sustituidos, más preferiblemente, alquilos fluorosustituidos. Cuando están sustituidos, los radicales alcano o restos alquilo presentan preferiblemente sustituyentes fluoro (como se describe anteriormente), o 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), alqueni(C₂-C₃), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), arioxi, amino, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₄)amino, aminocarboxilato (es, decir, alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil(C₂-C₃)amino, o ceto (oxo), y más preferiblemente, de 1 a 3 grupos fluoro, o 1 sustituyente seleccionado de alquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), arilo(C₆), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, alcoxi(C₁-C₃), alquil(C₁-C₄)amino, dialquil(C₁-C₂)amino.

Los términos "anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado" (también referido como "cicloalquilo parcial o totalmente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que están bien parcialmente o bien totalmente hidrogenados y pueden existir como un anillo individual, anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que se especifique lo contrario, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, los anillos carbocíclicos (o cicloalquilos) parcial o totalmente saturados incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares. Cuando se designa como que está "opcionalmente sustituido", el grupo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes

enumerados más adelante en la definición de "sustituido". Un anillo carbocíclico sustituido también incluye grupos en los que el anillo carbocíclico se condensa a un anillo fenilo (por ejemplo, indanilo). El grupo carbocíclico puede estar unido a la entidad química o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono en el sistema de anillo carbocíclico. Cuando está sustituido, el grupo carbocíclico está preferiblemente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C₁-C₃), alquenilo(C₂-C₃), alquilidenilo(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), arilo, amino, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₄)amino, aminocarboxilato (es decir alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil(C₂-C₃)amino, o ceto (oxo), y más preferiblemente 1 ó dos de sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₂), heterociclo de 3 a 6 miembros, fluoro, alcoxi(C₁-C₃), alquil(C₁-C₄)amino o dialquil(C₁-C₂)amino. De forma similar, cualquier parte cicloalquilo de un grupo (por ejemplo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) tiene la misma definición que anteriormente.

El término "anillo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado" (referido también como "heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que están bien parcialmente o bien totalmente hidrogenados y pueden existir como un anillo individual, anillo bicíclico o anillo espiral. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) seleccionados independientemente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcial o totalmente saturados incluyen grupos tales como

epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, y similares.

- 5 Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el grupo heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición de "sustituido". Un
- 10 anillo heterocíclico sustituido incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, etc.). Cuando está sustituido, el grupo heterociclo está preferiblemente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados
- 15 independientemente de alquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), alqueno(C₂-C₄), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), arilo, amino, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₃)amino, aminocarboxilato (es decir, alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), o ceto (oxo), y más preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 20 alquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), arilo(C₆), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, o fluoro. El grupo heterocíclico puede estar unido a la entidad química o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de anillo en el sistema de anillo heterocíclico. De forma similar, cualquier parte heterociclo de un grupo (por ejemplo, alquilo sustituido con
- 25 heterociclo, heterociclo carbonilo, etc.) tiene la misma definición que

anteriormente.

El término "arilo" o "anillo carbocíclico aromático" se refiere a restos aromáticos que tienen un sistema de anillo individual (por ejemplo, fenilo) o condensado (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo

5 arilo típico es/son anillo(s) carbocíclico(s) aromático(s) de 6 a 10 miembros. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos arilo pueden estar insustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerado más adelante en la

10 definición de "sustituido". Los grupos arilo sustituidos incluyen una cadena de restos aromáticos (por ejemplo, bifenilo, terfenilo, fenilnaftalilo, etc.). Cuando están sustituidos, los restos aromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₃), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro,

15 fluoro, yodo, ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), ariloxi, amino, alquil(C₁-C₈)amino, dialquil(C₁-C₃)amino, o aminocarboxilato (es decir, alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄). El grupo arilo puede estar unido a la entidad química o resto químico mediante uno

20 cualquiera de los átomos de carbono en el sistema de anillo aromático. De forma similar, la parte arilo (es decir, el resto aromático) de un aroilo o aroiloxi (es decir, (aril)-C(O)-O-) tiene la misma definición que anteriormente.

El término "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno,

25 azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) en un sistema de anillo

aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, etc.). El resto heteroaromático

5 puede constar de un sistema de anillo individual o condensado. Un anillo heteroarilo individual típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema de anillo heteroarilo condensado típico es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos

10 seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando se indican como que están "opcionalmente sustituidos", los grupos heteroarilo pueden estar insustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados más adelante en

15 la definición de "sustituido". Cuando están sustituidos, los restos heteroaromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₃), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxil, alcoxi(C₁-C₄), ariloxi, amino, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₃)amino, o

20 aminocarboxilato (es decir, alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), cloro, fluoro, ciano, hidroxil, alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)amino o dialquil(C₁-C₂)amino. El grupo heteroarilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos en el sistema de anillo aromático (por ejemplo,

25 imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo,

pirid-4-ilo, pirid-5-ilo, o pirid-6-ilo). De forma similar, la parte heteroarilo (es decir, resto heteroaromático) de un heteroarillo o heteroarilloxi (es decir, (heteroaril)-C(O)-O-), tiene la misma definición que anteriormente.

El término "sustituido" específicamente imagina y permite una o más
5 sustituciones que son comunes en la técnica. Sin embargo, se entiende generalmente por aquellos expertos en la técnica que los sustituyentes se deben seleccionar de tal forma que no afecten adversamente las características farmacológicas del compuesto o interfieran adversamente con el uso del medicamento. Los sustituyentes adecuados para cualquiera de los
10 grupos definidos anteriormente incluyen alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), alqueno(C₂-C₆), alquilidenilo(C₁-C₈), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, halo (por ejemplo cloro, bromo, yodo y fluoro), ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₈), ariloxi, sulfhidrido(mercapto), alquil(C₁-C₈)tio, ariltio, amino, mono- o dialquil(C₁-C₈)amino, sales de amonio cuaternario, aminoalcoxi(C₁-C₈),
15 aminocarboxilato (es decir, alquil(C₁-C₈)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil(C₂-C₈)amino, aminoalquil(C₁-C₈)tio, cianoamino, nitro, carbamilo(C₁-C₈), ceto (oxo), acilo, alquil(C₁-C₈)-CO₂-, glicolilo, glicilo, hidracino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tioalquil(C₁-C₈)-C(O)-, tioalquil(C₁-C₈)-CO₂-, y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como
20 "arilalquilo(C₁-C₈) sustituido", bien el grupo arilo o bien el alquilo pueden estar sustituidos, o tanto el grupo arilo como alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituciones perhalo). Un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido con arilo o heteroarilo puede ser un anillo condensado (por ejemplo, indanilo,
25 dihidrobenzofunano, dihidroindolilo, etc.).

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado mediante fórmula (I) o (II) (incluyendo profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, las cuales se conocen por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente anclado a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxil" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege la funcionalidad hidroxil. Grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxil" se refiere a un sustituyente del grupo carboxil que bloquea o protege la funcionalidad carboxil. Los grupos protectores de carboxil comunes incluyen – CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o

composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que se trata con ella.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

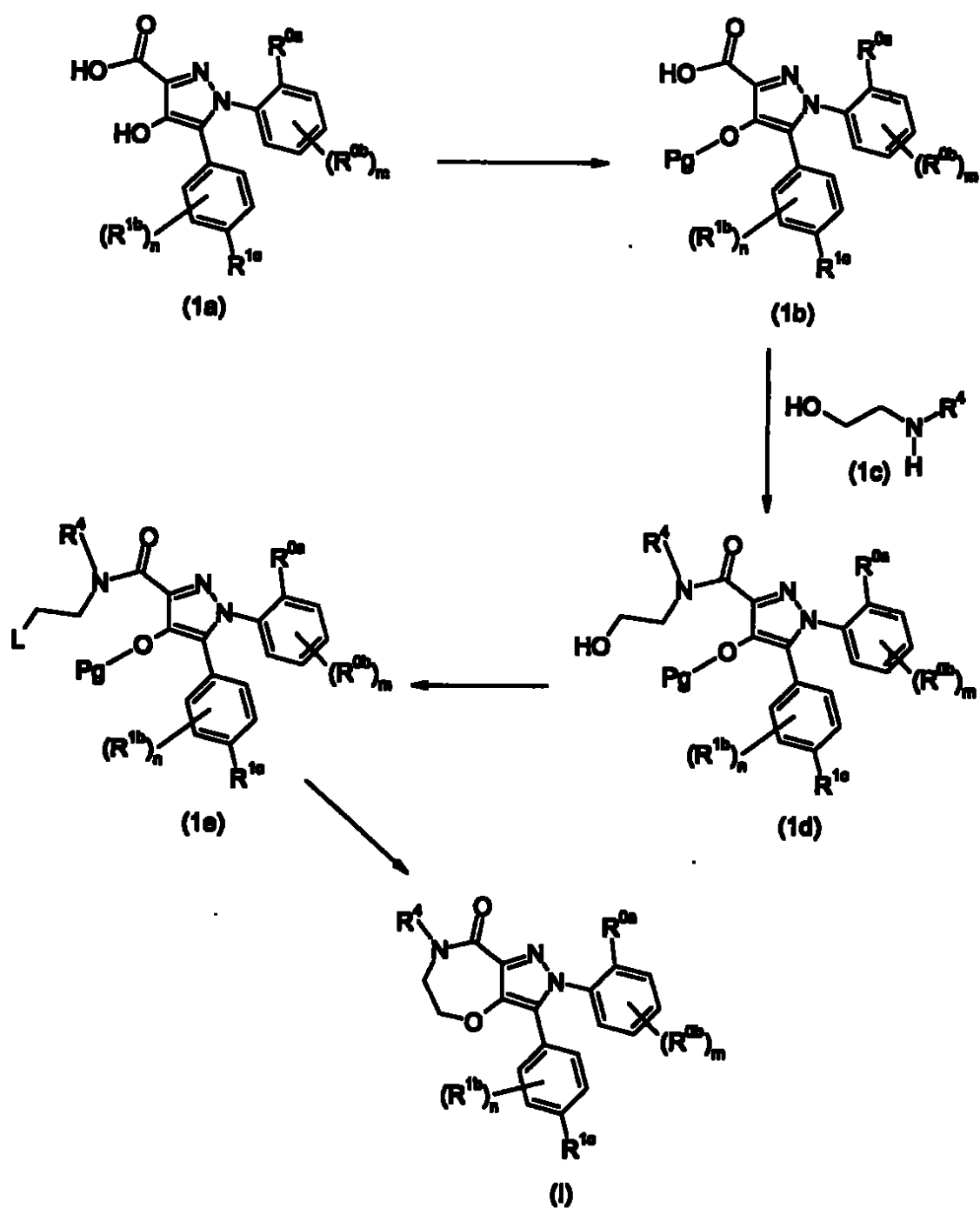
5 Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic*
10 *Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles *por medio de* la base de datos en línea *Beilstein*).

En la preparación de los compuestos de pirazolilo bíciclicos, la
15 protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermedios puede ser necesaria. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo
20 (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por alguien experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2002.

25 El esquema I más adelante resume el procedimiento de la presente

invención como también los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos más adelante. Aunque materiales de partida y reactivos de partida específicos se representan en los esquemas y se discuten más adelante, otros materiales

5 de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una diversidad de derivados.



Esquema I

El compuesto de fórmula (1a) se pueden preparar mediante cualquiera

de los procedimientos resumidos en los esquemas II o III más adelante. El grupo hidroxilo en el anillo pirazol se protege con un grupo protector de hidroxilo antes de reaccionar con el compuesto hidroxialquilamina deseado (1c). Se puede usar cualquier grupo protector de hidroxilo que se conozca en la técnica; 5 sin embargo, se prefiere un grupo protector acetilo. Por ejemplo, cuando se usa un grupo protector acetilo, se puede añadir lentamente una base (por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina) a una suspensión de intermedio (1a) en un disolvente polar (por ejemplo, cloruro de metileno) a o ligeramente por debajo de temperatura ambiente seguido por la adición de anhídrido acético. El grupo 10 ácido carboxílico en el anillo pirazol se condensa después con el compuesto hidroxialquilamina deseado (1c) para formar un enlace amida. Se puede usar los procedimientos de amidación estándar bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (1b) se puede tratar con 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina seguido por la adición de 4- 15 metilmorfolina por debajo de temperatura ambiente y después se puede calentar lentamente a temperatura ambiente. El complejo formado se hace reaccionar después con el compuesto hidroxialquilamina deseado (1c) para formar la amida (1d) a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C. El grupo hidroxilo en la alquilamina se convierte en un 20 grupo saliente (por ejemplo, halo, mesilato, tosilato o cualquier grupo capaz de ser desplazado por el anión oxígeno en la reacción de ciclación siguiente). Cuando el grupo saliente es cloro, después se puede tratar la amida (1d) con un agente de cloración (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base (por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina)) a una temperatura de 25 aproximadamente 0°C y después se deja calentar lentamente a temperatura

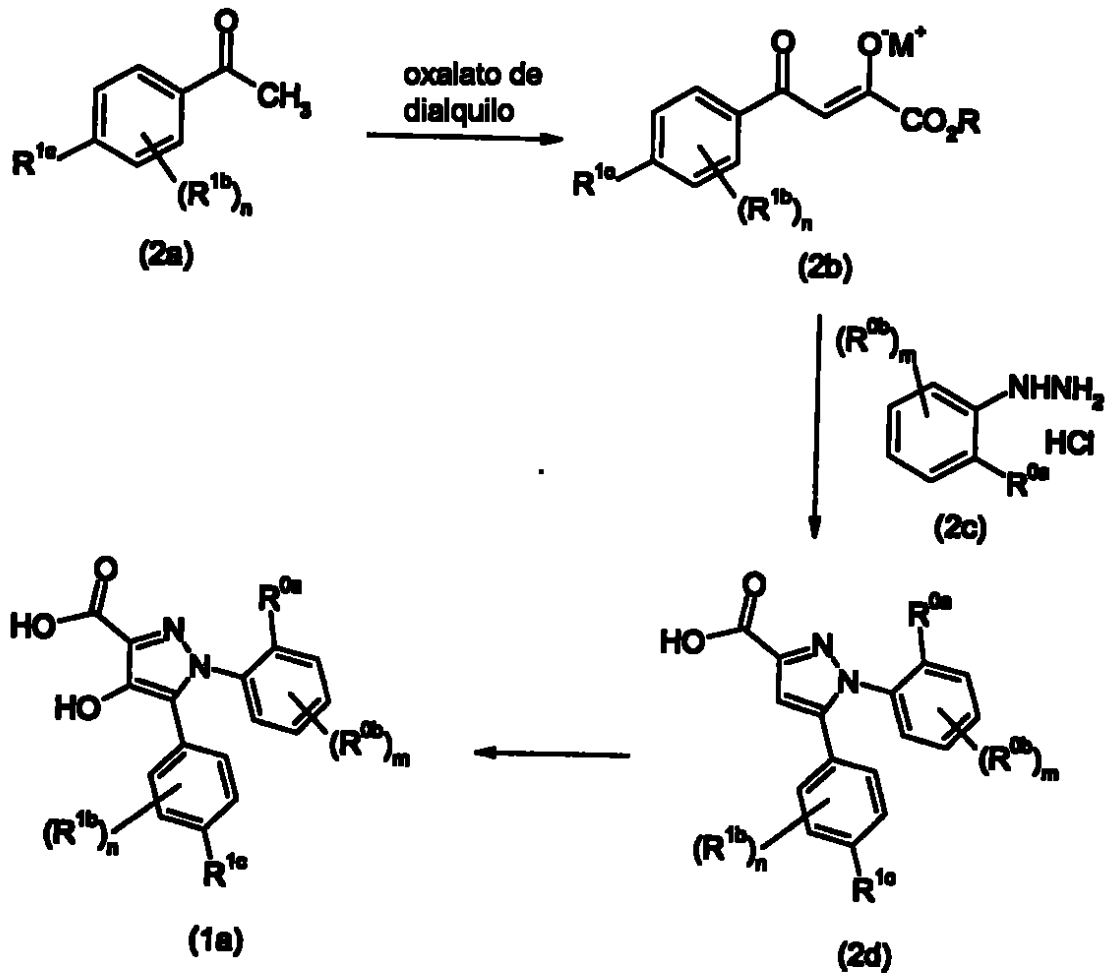
ambiente. Finalmente, el intermedio (1e) se puede ciclar al compuesto deseado de fórmula (I) (por ejemplo, tratamiento con carbonato de cesio a una temperatura entre aproximadamente 20°C y 30°C). La ventaja de esta vía sintética es que el intermedio (1a) se puede convertir en el intermedio de cloro (1e) en dos etapas sin aislar cualquiera de los intermedios que intervienen (1b) o (1d).

Una visión general de la química de orto-metalación (es decir, conversión de intermedios 2d a 1a) se puede encontrar en Snieckus V., *Chem. Rev.* (1990) 90, 879; se pueden encontrar ejemplos de orto-metalación de ácidos arilcarboxílicos en Mortier, J., Moyroud, J., *J. Org. Chem.* (1994) 59, 4042 y Bennetau, B., Mortier, J., Moyroud, J., Guesnet, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1995) 10, 1265. Se puede encontrar un ejemplo de una especie de aril-metal que se hace reaccionar con un trialkilborato seguido por tratamiento con peróxido de hidrógeno básico para dar un fenol en Hawthorne, M., *J. Org. Chem.* (1957) 22, 1001. Se pueden encontrar procedimientos generales para usar 4-metilmorfolina/2-cloro-4,6-dimetoxitriazina para hacer amidas (es decir, conversión de intermedios 1b a 1d) en Kaminski, Z. J., *Synthesis* (1987) 917; Kaminski, Z. J., Paneth, P., Rudzinski, J., *J. Org. Chem.* (1998) 63, 4248; y Garrett, C. E., Jiang, X., Prasad, K., Repic, O., *Tetrahedron Letters* (2002) 43, 4161. Procedimientos generales para desacetilación (es decir conversión de intermedios 1e a 1f) se puede encontrar en Rapoport, H., Plattner, J.J., Gless, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* (1972) 94, 8613.

Para una preparación detallada que usa los procedimientos descritos anteriormente, véase la sección de ejemplos más adelante.

El intermedio hidroxilado (1a) se puede sintetizar usando los procedimientos

descritos en el esquema II a continuación.



5

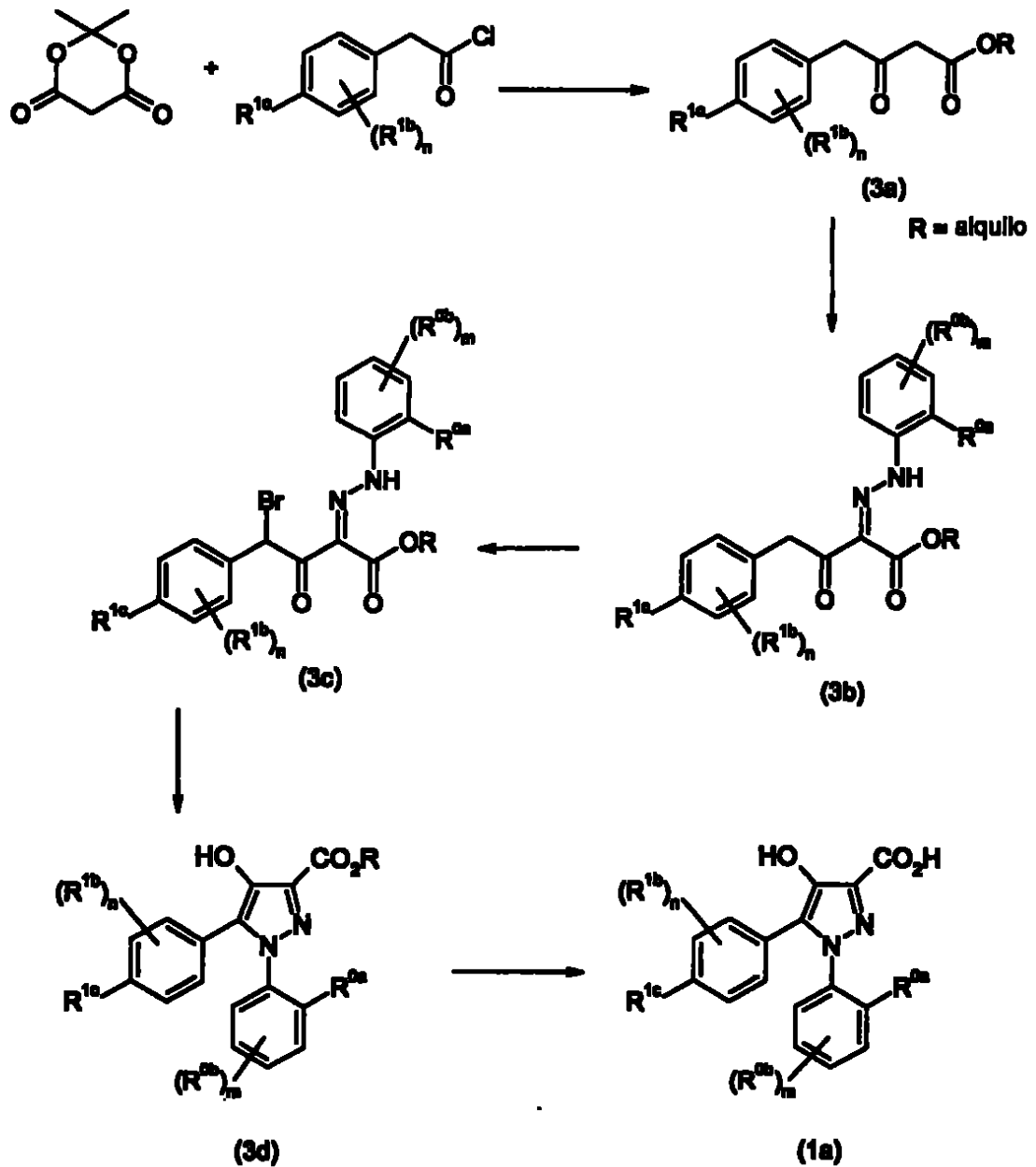
Esquema II

El material de partida deseado (2a) se puede comprar a partir de una variedad de suministradores químicos o preparar usando preparaciones químicas estándar como se describe en libros de síntesis química estándar (por ejemplo, Beilstein). El anillo pirazol se puede construir haciendo reaccionar primero el compuesto deseado de fórmula (2a) con dialquioxalato (por ejemplo,

10

dimetiloalato o dietiloalato) en presencia de una base fuerte (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio) en un disolvente aprótico (por ejemplo, *terc*-butil metil éter y tetrahidrofurano). El enol resultante (2b) se puede hacer reaccionar después con la sal de hidrazina deseada (2c) en un disolvente polar (por ejemplo, etanol) seguido del tratamiento con una base fuerte (por ejemplo hidróxido de metal alcalino). Un grupo hidroxil se puede unir después al anillo pirazol tratando el compuesto de fórmula (2d) con un alquililitio (por ejemplo, hexilitio, *n*-butilitio, *sec*-butilitio y *terc*-butilitio) y trialkilborato (por ejemplo, trimetilborato, trietilborato y trisopropilborato) seguido por tratamiento con peróxido de hidrógeno básico.

Alternativamente, el intermedio hidroxil (1a) se puede preparar usando las etapas de síntesis resumidas en el esquema III a continuación.



Esquema III

El intermedio cetoéster (3a) se puede preparar condensando el cloruro de ácido deseado con 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona en presencia de una base (por ejemplo, piridina) en un disolvente aprótico (por ejemplo, cloruro de metileno) seguido de calentamiento a una temperatura elevada en un

disolvente prótico (por ejemplo, etanol). El intermedio hidrazono (3b) se puede preparar después tratando el cetoéster (3a) con la amina deseada en presencia de nitrato de sodio en un medio ácido (por ejemplo ácido acético acuoso). El grupo bromo se puede introducir después usando procedimientos de
5 bromación estándar bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, el intermedio (3b) se puede tratar con bromuro de cobre (II) en un disolvente aprótico (por ejemplo, acetato de etilo y cloroformo) a una temperatura elevada. La ciclación del intermedio de bromo (3c) se puede después llevar a cabo calentando en un disolvente polar (por ejemplo, metanol)
10 en presencia de acetato de sodio. El intermedio hidroxíster (3d) se puede hidrolizar después al ácido hidroxicarboxílico correspondiente (1a) usando procedimientos convencionales de hidrólisis bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, el éster (3d) se puede tratar con un hidróxido metálico (por ejemplo hidróxido de potasio) en presencia de un
15 disolvente prótico acuoso (por ejemplo, metanol). Para un ejemplo de una preparación detallada que usa los procedimientos anteriormente descritos, véase la sección ejemplos más adelante.

Los procedimientos y/o las técnicas de separación y purificación convencionales conocidos para uno de habilidad ordinaria en la técnica se
20 pueden usar para aislar los compuestos de la presente invención, igual que los diversos intermedios relacionados con los mismos. Tales técnicas serán bien conocidas para alguien de habilidad ordinaria en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna usando adsorbentes comunes tales como
25 gel de sílice, y cromatografía en capa fina), recristalización, y técnicas de

extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos se pueden aislar y usar por sí mismos o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente
5 invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato,
10 oxalato, besilato, palmitiato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinotérreos y alcalinos, tales como sodio,
15 litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, igual que amonio, amonio cuaternario, y cationes de amina no tóxicos que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Véase, por ejemplo, Berge, y col., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977).

20 Los compuestos pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se desea que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos así como también mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y
25 posicionales. Por ejemplo, si un compuesto incorpora un doble enlace o un

anillo condensado, tanto las formas *cis* como las *trans*, como también las mezclas, están abarcadas en el alcance de la invención.

Las mezclas diastereómeras se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos para aquellos expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereómera mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros se pueden separar también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas como también en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se desea que la invención abarque tanto formas solvatadas como formas no solvatadas.

También es posible que los intermedios y compuestos puedan existir en diferentes formas tautómeras, y todas las formas tales están abarcadas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías los cuales son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen

interconversiones por medio de migración de un protón, tales como isomerizaciones cetoenólicas y de imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos de anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones
5 mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente (incluyendo intermedios) los cuales son idénticos a aquellos enumerados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o
10 número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar dentro de intermedios o compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I ,
15 ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente.

La preparación de ciertos compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) es útil en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiado (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y
20 detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de estabilidad metabólica mayor (por ejemplo, semivida in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos) y así se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales
25 como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión

positrónica (PET) para examinar la ocupación del receptor sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Compuestos fabricados mediante el procedimiento de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y trastornos modulados mediante antagonistas del receptor de cannabinoides.

10 Las investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades, afecciones, y/o trastornos están modulados mediante antagonistas del receptor de cannabinoides: trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno de alimentación compulsiva, anorexia, y bulimia), pérdida de peso o control (por ejemplo, reducción en ingesta de calorías o comida, y/o
15 supresión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones del comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con recompensa (por ejemplo, evitar un lugar condicionado, tal como supresión de la preferencia del lugar condicionado inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos,
20 impulsividad, alcoholismo (por ejemplo, abuso, adicción y/o dependencia de alcohol que incluye tratamiento de abstinencia, reducción del ansia y prevención de la recaída en el consumo de alcohol), abuso de tabaco (por ejemplo adicción a fumar, abstinencia y/o dependencia que incluye tratamiento para reducción del ansia y prevención de la recaída de fumar tabaco),
25 demencia (que incluye pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer,

demencia del envejecimiento, demencia vascular, daño cognitivo suave, declive cognitivo relacionado con la edad, y trastorno neurocognitivo suave), disfunción sexual en machos (por ejemplo, dificultad erectil), trastornos de convulsiones, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención (ADD que incluye trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)), enfermedad de Parkinson, y diabetes de tipo II.

Realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos. Se entiende, sin embargo, que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que otras variaciones de los mismos se conocerán, o serán evidentes a la luz de la presente discusión, para alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

EJEMPLOS

A menos que se especifique otra cosa, reactivos, disolventes y materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), y AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra).

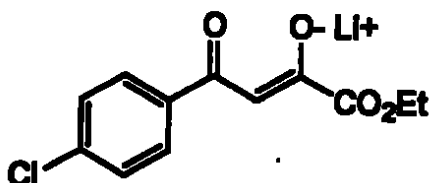
Procedimientos Experimentales Generales

Espectros de RMN se registraron en una Varian Unity™ 400 (disponible a partir de Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz para protón. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) relativas al disolvente residual como una referencia interna. Las formas de pico se denotan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m,

5 multiplete; sa, singlete ancho; 2s: dos singletes. Los espectros de masas de ionización química a presión atmosférica (APCI) se obtuvieron en un espectrómetro Fisons™ Platform II (gas vehículo: acetonitrilo: disponible a partir de Micromass Ltd, Manchester, UK). Los espectros de masas de ionización química (CI) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard™ 5989 (ionización de amonio; PBMS: disponible de Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Los espectros de masas de ionización mediante electropulverización (ES) se obtuvieron en un instrumento Waters™ ZMD (gas vehículo: acetonitrilo: disponible a partir de Waters Corp., Milford, MA). Cuando se describe la intensidad de iones que contienen cloro o bromo, se observó la razón de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y se da la intensidad de sólo el ión de masa más baja. En algunos casos sólo se dan los picos representativos de RNM ^1H . Los picos de MS se notificaron para todos los ejemplos. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer™ 241 (disponible a partir de PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea de sodio D ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se reporta como sigue $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), y disolvente.

20 La cromatografía en columna se llevó a cabo bien con gel de sílice de Baker™ (40 μm ; J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas de Flash 40 Blotage™ (ISC Inc., Shelton, CT) bajo presión de nitrógeno baja.

25 La siguiente sección proporciona ejemplos representativos de materiales de partida útiles y/o intermedios que se pueden usar en el procedimiento de la presente invención.

Materiales de partida y/o Intermedios**Preparación de sal de litio de éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (I-2b):****I-2b**

5

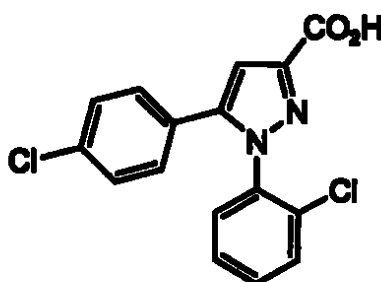
Se añadió bis-(trimetilsilil)-amiduro de litio (149 ml: 1,0 M en tetrahidrofurano, 149 mmol) a *terc*-butil metil éter (350 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se enfrió después a -75°C. Se añadió 1-(4-clorofenil)etanona (23,28 g, 150,6 mmoles) como una disolución en 23 ml de *terc*-butil metil éter durante 3 minutos mientras se mantiene la temperatura interna a menos de -70°C. La disolución de reacción se dejó agitar durante 1 hora a -75°C, después se añadió oxalato de dietilo (22,0 g, 150 mmol) puro durante 5 minutos manteniendo mientras la temperatura interna a menos de -

10 70°C. La disolución de reacción naranja oscuro transparente se calentó después a temperatura ambiente durante 4 horas. (El producto comenzó a precipitar a -3°C). La reacción se dejó agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, seguido por aislamiento del producto precipitado mediante filtración. La torta de filtro se lavó con 100 ml de *terc*-butil metil éter a temperatura

20 ambiente y después se secó a 60°C a vacío durante 1 hora proporcionando sal de litio del éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico I-2b (36,72 g, 94%) como un sólido amarillo en polvo.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,80 (d, 1,94H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 0,06H, J = 8,7 Hz), 7,43 (d, 1,94H, J = 8,7 Hz), 7,31 (d, 0,06H, J = 8,3 Hz), 6,37 (s, 0,97H), 5,22 (s, 0,03H), 4,10 (c, 1,94H, J = 7,05 Hz), 4,00 (c, 0,06H, J = 7,05 Hz), 1,20 (t, 2,91H, J = 7,05 Hz), 1,15 (t, 0,09H, J = 7,05 Hz). Muestra una mezcla 97:3 de isómeros geométricos. Espectrometría de masas (ESI): M+1 = 255,2 (masa del compuesto neutro).

Preparación de ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (l-2d):



l-2d

10

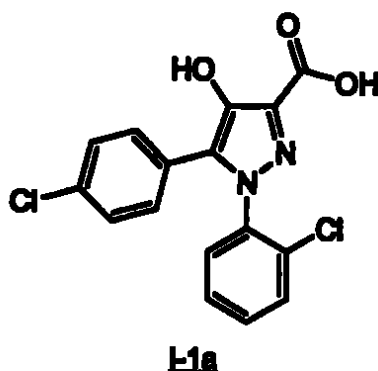
La sal de litio del éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enóico l-2b (30,26 g, 116 mmoles) se suspendió en 242 ml de etanol. Se añadió parte a parte clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina (20,88 g, 116 mmoles) como un sólido durante 45 minutos manteniendo mientras una temperatura interna entre 30-40°C. La mezcla de reacción cambió de ser una suspensión amarilla a ser una suspensión naranja oscuro. La reacción se dejó en agitación durante 3 horas manteniendo una temperatura interna entre 25-35°C. Una disolución de hidróxido potásico acuosa (148 ml de disolución 1,8 M, 266 mmoles) se añadió durante 20 minutos mientras se mantenía una temperatura interna entre 20-30°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2,5 horas.

20

Durante 30 minutos de adición de disolución de hidróxido potásico, la reacción se volvió casi transparente, de color naranja óxido muy oscuro. Se añadió el ácido clorhídrico acuoso (85 ml de disolución 3,9 M, 331 mmoles) durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 20-30°C. El producto precipitó durante la adición de ácido clorhídrico. El producto precipitado se granuló durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se aisló mediante filtración y la torta de filtro se lavó con 150 ml de agua. La torta de filtro fue un sólido naranja amarillento. Después de secar al aire durante 30 minutos, la torta de filtro se suspendió en 480 ml de metanol. La suspensión se calentó a reflujo dando una disolución naranja oscuro transparente (todos los sólidos se disolvieron en un periodo de 1 hora tras haber alcanzado el reflujo) y después se mantuvo a reflujo durante 8 horas. La disolución se enfrió durante 4 horas a temperatura ambiente, tiempo durante el cual el producto había precipitado a partir de la disolución. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 horas, seguido por enfriamiento a 0°C, y agitación durante 1,5 horas. La recogida del precipitado mediante filtración, lavando la torta de filtro resultante con 150 ml de metanol enfriado en hielo, y secando a 60°C a vacío durante 3 horas proporcionó ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico 1-2d (29,28 g, 76%) como un sólido blanquecino.

RMN-¹H (CD₃CN): δ 7,58-7,45 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10 (s, 1H). Espectrometría de masas (ESI): M+1 = 333,2.

Preparación de ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (1-1a):



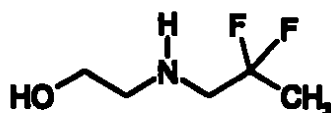
El ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico **1-2d** (628,1 g, 1,88 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (11 litros) dando una
5 disolución naranja claro transparente. Esta disolución se enfrió a -78°C seguida por la adición de hexillitio (disolución 2,0 M en hexanos, 2,07 litros, 4,14 mol) durante un periodo de 2 horas manteniendo mientras la temperatura interna a menos de -70°C. Durante la adición del primer equivalente de hexillitio, la disolución de reacción permaneció naranja transparente, después durante la
10 adición de un segundo equivalente de hexillitio, la disolución de reacción se volvió marrón y después verde muy oscuro. La mezcla de reacción se mantuvo durante 20 minutos a -74°C, después se calentó a -50°C durante 30 minutos y se mantuvo durante 1 hora adicional a esta temperatura. La reacción se enfrió de nuevo a menos de -70°C, seguida por la adición de trimetilborato puro (238
15 g, 2,01 moles) durante 3 minutos manteniendo mientras la temperatura a menos de -68°C. La disolución de reacción se calentó después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción permaneció verde muy oscuro hasta alcanzar temperatura ambiente después de lo cual se vuelve naranja oscuro transparente. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (750 ml de 3,0 M, 2,25 mol)
20 durante 5 minutos a la disolución de reacción en bruto manteniendo mientras

una temperatura interna de 10-15°C. El peróxido de hidrógeno acuoso concentrado (253 g, 30% en peso, 2,01 moles) se añadió después durante un periodo de 30 minutos manteniendo mientras una temperatura interna entre 10-20°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 3,5 horas. Se añadió agua (3 litros) seguida por la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado (545 ml, 12,1 M, 6,59 mol) durante 15 minutos manteniendo mientras una temperatura de 20-30°C. El pH de la disolución de reacción en bruto fue aproximadamente 2,5. Las fases de tetrahidrofurano y agua se separaron y la fase acuosa se extrajo con 4 litros de *terc*-butil metil 10 éter. Las fases de tetrahidrofurano y de *terc*-butil metil éter se combinaron, se lavaron con 4 litros de salmuera, y se secaron sobre 2,5 kg de Na₂SO₄. La disolución en bruto se concentró a vacío hasta un aceite naranja espeso que contenía algunos sólidos finos. El aceite naranja en bruto se añadió después a 5 litros de metanol, originando un precipitado amarillo brillante que cristalizó a 15 partir de la disolución. El producto precipitado se granuló durante 20 horas a temperatura ambiente seguido por enfriamiento a 0°C y agitación durante 1 hora. El producto en bruto se aisló mediante filtración y la torta de filtro resultante se lavó con un litro de metanol enfriado en hielo. La torta de filtro se secó al aire durante 18 horas. Este producto en bruto (390 g) se suspendió en 20 2,1 litros de 2-propanol seguido por calentamiento a reflujo dando una disolución amarillo/naranja transparente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 1 hora, después se enfrió durante un periodo de 5 horas a 3°C y se agitó durante 1 hora. El producto recristalizado se aisló mediante filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 900 ml de 2-propanol enfriado en hielo, 25 seguido por secado al aire durante 18 horas. El producto se secó en un horno

durante 18 horas a 60°C y 10 mm (1333,22 Pa) proporcionando ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico 1-1a (282,9 g, 43%) como un sólido blanquecino.

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

Preparación de material de partida 2-(2,2-difluoropropilamino)-etanol (Sm-1c):



Sm-1c

Se cargaron con piruvato de etilo (2350 g, 20,24 mol) dos matraces de fondo redondo de tres bocas de 22 litros equipados con un agitador mecánico, termómetro, entrada de nitrógeno y tubos de secado y después se enfriaron a entre -15 y -10°C usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió después trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (DeoxoFluor™; 3731 ml, 20,24 mol) a cada uno de los matraces manteniendo mientras la temperatura a menos de -5°C. Las mezclas de reacción se agitaron después a una temperatura menor de 30°C hasta que no quedó presente más material de partida mediante cromatografía de gases (GC). Cada mezcla de reacción se añadió después a una mezcla agitada de agua (16,6 kg)/hielo (16,6 kg) y bicarbonato de sodio (3,3 kg) en una vasija de cerámica de 113,7 litros (30 galones) durante aproximadamente 30 minutos. Las mezclas acuosas se agitaron después durante toda una noche a temperatura ambiente. Las dos fases se separaron para cada mezcla de reacción en bruto y las fases acuosas se dividieron en

mitades y cada una se extrajo con cloruro de metileno (2 litros 3X). Las fases de cloruro de metileno se combinaron (24 litros en total) y después se lavaron con salmuera (2 litros 1X) seguido por tratamiento con carbón activo y secado sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo líquido se destiló a 60-110°C a presión atmosférica proporcionando 5557 g (99,4%) de éster etílico del ácido 2,2- difluoropropiónico.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 litros equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador, entrada de nitrógeno y tubo de secado se cargó con el éster etílico del ácido 2,2- difluoropropiónico anterior (5557 g) y se calentó a reflujo (aproximadamente 53°C). Se añadió etanolamina (2457 g, 4023 moles) a la disolución calentada durante aproximadamente 1 hora manteniendo mientras un reflujo suave. Después de completarse la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante una hora adicional (la reacción se estimó completa mediante análisis de GC). Se retiró etanol de la mezcla de reacción mediante destilación a vacío. El producto en bruto se cristalizó después diluyendo con tolueno (1:1) y seguido por enfriamiento a -20°C. Después de que los sólidos comiencen a precipitar fuera de la disolución, se añadió hexano (4 ml/1 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas adicionales a -20°C, seguido por mantenimiento de la mezcla en un congelador durante toda una noche. Los sólidos se filtraron a través de un poli-lecho corto y se lavaron con hexano frío de congelador (1 litro 2X). Los sólidos aislados se secaron después a vacío con ningún calor dando 3000 g (49%) de 2,2-difluoro-N-(2-hidroxietil)-propionamida como un sólido de bajo punto de fusión (punto de fusión = 36-38°C).

Dos matraces de fondo redondo de tres bocas de 50 litros se equiparon

cada uno con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, entrada de nitrógeno y un tubo de secado. Se cargó tetrahidrofurano (THF: 9 litros) a cada matraz y después se enfrió a -5°C. Se añadió el hidruro de litio aluminio (734,5 g, 31, el desprendimiento del gas y manteniendo la temperatura por

5 debajo de 25°C usando un baño de hielo/metanol. Después de que las adiciones se completaron, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la 2,2-difluoro-N-(2-hidroxietil)propanamida anterior (1500 gramos, 9,79 mol) disuelta en THF (9 litros) se añadió a cada reacción manteniendo mientras la temperatura a menos de 30°C. Después de aproximadamente 48-60 horas, las

10 mezclas se enfriaron a 0°C usando un baño de hielo/metanol y se desactivaron con una disolución de hidróxido de sodio al 10% (3,2 litros) manteniendo mientras la temperatura entre 0-30°C. Las mezclas de reacción se filtraron a través de un embudo de cerámica de 18 pulgadas (45,72 cm) usando un polilecho corto. Los sólidos de cada reacción se suspendieron con cloruro de

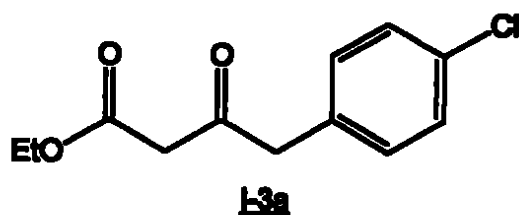
15 metileno (3 x 7 litros) y se filtraron. Todos los filtrados se combinaron después y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se destiló y el producto se recogió entre 95-100°C a 3333,05 pascales (25 mm de Hg). Todo el material recogido se redestiló y el producto (2-[(2,2-difluoropropil)amino]etan-1-ol Sm-1c se recogió entre 85°C/2266,474 pascales (17 mm de Hg) y 102°C/3333,05

20 pascales (25 mm de Hg).

Lo siguiente describe un procedimiento alternativo para la preparación del intermedio ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1a).

Preparación de Intermedio éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-3-oxo-butírico

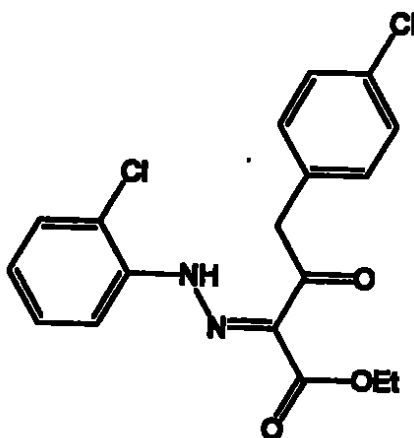
25 (I-3a):



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

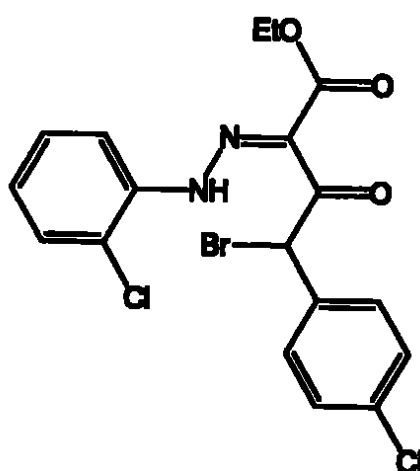
15 El material obtenido anteriormente se suspendió en etanol (1 litro), se
calentó a reflujo durante 3 horas, después se enfrió y se concentró a vacío. El
residuo aceitoso se destiló fraccionadamente a vacío proporcionando el
compuesto del título (1-3a) como un aceite transparente, 108 g.

Preparación de Intermedio éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-[(2-
20 clorofenil)-hidrazono]-3-oxobutírico (1-3b):

**1-3b**

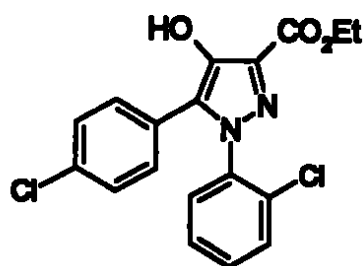
Una disolución de nitrito de sodio (3,4 g, 50,4 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de una hora a una disolución enfriada (0°C), agitada de 2-cloroanilina (6,4 g, 50,4 mmol) en ácido acético (50 ml)/agua (7 ml). Después se añadió gota a gota una disolución de éster etílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-3-oxo-butírico **1-3a** (10 g, 42 mmol) en ácido acético (30 ml) durante un periodo de 30 minutos produciendo una suspensión naranja (20 ml de agua añadidos para ayudar a la agitación). Después de una hora adicional, se filtró la mezcla, los sólidos se lavaron con agua y se secaron al aire. Los sólidos se suspendieron en etanol (75 ml) durante 30 minutos, se filtraron, los sólidos se lavaron con metanol y se secaron a vacío proporcionando el compuesto título (**1-3b**) como un sólido naranja, 11,0 g.

Preparación de éster etílico del ácido 4-bromo-4-(4-clorofenil)-2-[(2-clorofenil)-hidrazono]-3-oxobutírico (**1-3c**):

**1-3c**

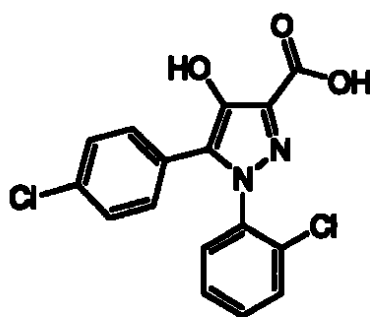
Una suspensión agitada de éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-[(2-clorofenil)-hidrazono]-3-oxobutírico **1-3b** (10,0 g, 26 mmol) y bromuro de
 5 cobre(II) (13,4 g, 59,8 mmol) en acetato de etilo (100 ml)/cloroformo (100 ml) se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y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

Preparación de intermedio éster etílico del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (1-3d):

1-3d

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-bromo-4-(4-cloro-fenil)-2-[(2-clorofenil)-hidrazono]-3-oxo-butírico 1-3c (12,1 g, 26 mmol) y acetato de sodio
5 (10,8 g, 130 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió, y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío proporcionando un sólido. Una suspensión de este material en ciclohexano se calentó a reflujo y se dejó agitar a temperatura ambiente
10 durante 2 horas y después se filtró proporcionando el compuesto del título (1-3d) como un sólido amarillo (1-1d), 6,5 g.

Preparación de intermedio ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (1-1a):

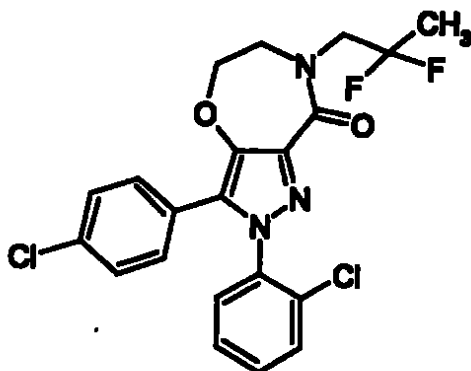
1-1a

Se diluyó hidróxido potásico acuoso (200 ml, 3,18 M, 636 mmol) con 1 litro de metanol seguido por adición parte a parte de éster etílico del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico 1-3d (100 g, 266 mmol) como un sólido. Inicialmente se formó una disolución naranja oscuro
5 transparente, pero los sólidos volvieron a precipitar rápidamente fuera de la disolución. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo (se obtuvo una disolución naranja oscuro transparente a 55°C). La reacción se mantuvo a reflujo (70°C) durante 4 horas, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente (una pequeña cantidad precipitó fuera de la disolución). Se añadió
10 otro litro de metanol (más precipitado formado) seguido por 260 ml de agua (una disolución naranja oscuro transparente).

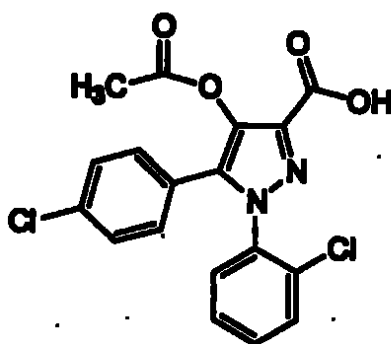
Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (57 ml, 12,1 M, 690 mmol) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 20-30°C (pH $\approx$ 3). Un precipitado comenzó a salir de la disolución después de que la adición de
15 HCl estuviera completa al 70%. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, después el precipitado se recogió mediante filtración, y la torta de filtro resultante se lavó con 500 ml de metanol:agua 1:1 a temperatura ambiente, seguido por lavado con 500 ml de agua. Los sólidos recogidos se secaron al aire durante 2 horas seguido por secado a 60°C y 1
20 mm (133,32 Pa) durante 15 horas proporcionando ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico 1-1a (90,8 g, 98%) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 1

Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-
25 2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona (1A-1):

**1A-1**

Preparación de 4-acetoxi-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-
5 carboxílico (I-1b):

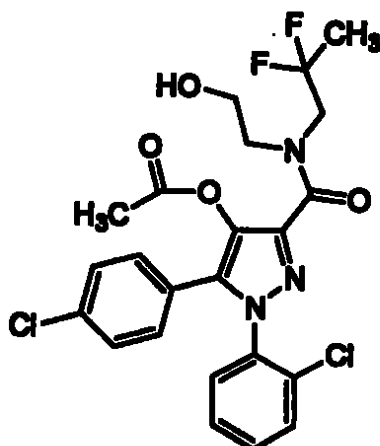
**I-1b**

Se combinó ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-
10 carboxílico I-1a (572,0 g, 1,64 mol) con 8 litros de cloruro de metileno dando
una suspensión blanquecina. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (427,9 g, 3,29
mol) durante 15 minutos mientras se mantiene la temperatura entre 20-25°C.
Resultó una disolución amarilla transparente. Se añadió anhídrido acético

(334,5 g, 3,24 moles) durante 5 minutos manteniendo la temperatura entre 20-25°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción en bruto se lavó dos veces con partes de 4 litros de ácido cítrico 0,5 M y una vez con 4 litros de salmuera. La disolución en bruto se
5 concentró a vacío a un volumen total de 1 litro. Esta suspensión lechosa se añadió después a 4 litros de hexanos causando que el producto deseado precipite instantáneamente. Los sólidos se granularon durante 30 minutos y después se recogieron mediante filtración. La torta de filtro se aclaró con 3 litros de hexanos y después se secó al aire durante 16 horas. El producto
10 aislado se secó después adicionalmente a 60°C y a 8 mm (1066,58 Pa) durante 2 horas. Se aisló ácido 4-acetoxi-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico 1-1b (601,6 g, 94%) como un sólido en polvo, blanquecino.

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

Preparación de éster 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(2,2-difluoro-propil)-(2-hidroxietil)-carbamoil]-1*H*-pirazol-4-ílico de ácido acético (1-1d):

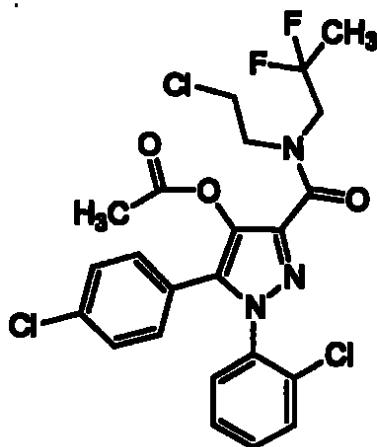
**I-1d**

Se disolvió ácido 4-acetoxi-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico **I-1b** (581,0 g, 1,48 mol) en 10 litros de cloruro de metileno dando una disolución amarilla pálida, ligeramente opaca. La disolución se filtró a través de Celite® dando una disolución de color verde transparente. Se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (296,8 g, 1,64 mol) en una parte como un sólido a temperatura ambiente dando una suspensión opaca (la adición es ligeramente endotérmica). Se añadió 4-metilmorfolina (182,9 g, 1,80 mol) durante 15 minutos manteniendo mientras la temperatura entre 18-22°C (la reacción volvió a ser de color amarillo). La reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, después se añadió 2-(2,2-difluoropropilamino)-etanol **Sm-1c** (228,3 g, 1,64 mol) puro durante 10 minutos manteniendo la temperatura entre 20-25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, después se lavó dos veces con partes de 6 litros de ácido cítrico al 10% y una vez con 5 litros de salmuera. La disolución de producto en bruto se concentró a vacío dando un aceite naranja espeso y después se reconstituyó en 4 litros de éter isopropílico. Después de retirar 1 litro de destilados, el precipitado

comenzó a formarse. Se añadió éter isopropílico (1,5 litros) a la suspensión de producto en bruto y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y la torta de filtro resultante se aclaró con 2 litros de éter isopropílico a temperatura ambiente, seguido por secado al aire durante 16 horas. Se aisló éster 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(2,2-difluoro-propil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-1H-pirazol-4-ílico de ácido acético **1-1d** (603,0 g, 78%) como un sólido blanquecino granular.

RMN-¹H (CD₂Cl₂): δ 7,50-7,31 (m, 4H), 7,28 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,41-3,41 (m, diversos rotámeros, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,65 (t, 3H, J_{HF} = 19,5 Hz). Espectrometría de masas (ESI): M+1 = 512,2.

Preparación de 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoil]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-íl-éster del ácido acético (1-1e):



1-1e

Procedimiento A: se disolvió éster 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(2,2-difluoro-propil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-1H-pirazol-4-ílico del ácido acético **1-1d**

(580,6 g, 1,12 moles) en 10 litros de cloruro de metileno dando una disolución amarilla pálida transparente. Después de enfriar a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (142,4 g, 1,21 mol) puro durante 5 minutos, seguido por adición de N,N-diisopropiletilamina pura (167,9 g, 1,29 moles) durante 25 minutos, manteniendo mientras la temperatura a menos de 5°C. Después de agitar 20 minutos a < 5°C, la disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La disolución de reacción en bruto se lavó dos veces en partes de 4,5 litros de ácido cítrico al 10% y una vez con 4 litros de salmuera. La disolución de producto en bruto se concentró a vacío dando un sólido en bruto, después se añadieron 2 litros de metanol seguidos por agitación durante 1 hora. Aproximadamente la mitad del sólido en bruto se había disuelto y después cristalizó en metanol. Este material se recogió mediante filtración y la torta de filtro resultante se aclaró con 300 ml de metanol a temperatura ambiente. Esta primera cosecha de material se secó a 50°C y 10 mm (1333,22 Pa) durante 2 horas dando 245,2 g, 41,2% del compuesto del título como un sólido blanquecino. El sólido en bruto que no se había disuelto ni cristalizó en metanol se redisolvió en 1 litro de cloruro de metileno, concentrándose después hasta un aceite viscoso marronáceo. Las aguas madres de metanol que quedaban de la primera cosecha se concentraron hasta un volumen total de 800 ml y se combinaron después con el aceite viscoso marronáceo. Esta mezcla se calentó en un baño de agua a 40°C hasta que se obtuvo una disolución transparente, después la disolución resultante se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos, dando como resultado la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración, y la torta de filtro resultante se lavó con 200 ml de metanol enfriado en hielo, seguido por secado al aire durante 16

horas. El segundo material de cosecha (290,9 g, 48,8%) se aisló como un sólido blanquecino. La producción combinada general de las cosechas primera y segunda de 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoil]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-éster de ácido acético 1-1e fue 536,1 g (90%).

- 5 Procedimiento B: se disolvió ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico 1-2c (90,8 g, 260 mmol) en 1,7 litros de cloruro de metileno, dando una suspensión blanquecina. Se añadió 4-metilmorfolina (58,5 g, 576 mmol), dando una disolución amarilla transparente, seguido por adición de cloruro de acetilo (22,6 g, 284 mmol) durante 10 minutos mientras se
- 10 mantiene una temperatura entre 20-30°C. La reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C. Se añadió 2-(2,2-difluoropropilamino)-etanol (39,8 g, 286 mmol) puro durante 1 minuto seguido por adición de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (49,0 g, 271 mmoles) parte a parte como un sólido durante 1 minuto. La reacción se dejó calentar lentamente
- 15 a temperatura ambiente durante un periodo de 5 horas, seguido por agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La disolución de reacción en bruto se lavó dos veces con partes de 900 ml de ácido cítrico 0,5 M y una vez con 900 ml de salmuera. El agua residual se retiró azeotrópicamente a través de dos ciclos retirando por concentración el cloruro de metileno y después
- 20 añadiendo más cloruro de metileno. El volumen final de disolución bruta en cloruro de metileno fue 1,2 litros. Esta disolución se enfrió a -2°C seguido por adición de cloruro de metanosulfonilo puro (36,0 g, 311 mmoles) y después por adición de N,N-diisopropiletilamina pura (42,1 g, 324 mmol) durante un periodo de 10 minutos manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10°C.
- 25 La disolución de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora,

seguido por agitación durante 20 horas, lavando después la disolución de cloruro de metileno dos veces con partes de 800 ml de ácido cítrico 0,5 M y una vez con 800 ml de salmuera. La fase rica en producto de cloruro de metileno era en apariencia naranja oscuro transparente ($\simeq$ 1,3 litros de volumen total). La disolución en bruto se concentró a vacío a $\simeq$ 300 ml, seguido por adición de 1 litro de metanol. La disolución resultante se concentró a vacío en un baño de agua a 30°C retirando 900 ml de destilados. Se añadió otra parte de 800 ml de metanol seguido por una concentración final a vacío (baño de agua a 30°C) retirando 700 ml de destilados. El volumen final total fue $\simeq$ 500 ml. La disolución concentrada rica en producto se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora (la disolución era inicialmente turbia, naranja oscuro en apariencia, después los sólidos precipitaron después de $\simeq$ 15 minutos). La mezcla se enfrió a -10°C y se agitó durante 1 hora manteniendo mientras la temperatura a menos de 0°C. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, y la torta de filtrado resultante se lavó con 50 ml de metanol enfriado en hielo, seguido por secado al aire durante 15 horas. Los sólidos aislados se secaron adicionalmente a 60°C y 1 mm (133,32 Pa) durante 2 horas (la pérdida en secado fue sólo 0,4 g) proporcionando 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoyl]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-éster de ácido acético 1-1e (104,0 g, 75%) como un sólido blanco.

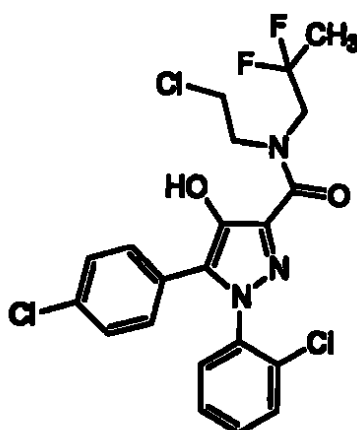
RMN-¹H (CD₂Cl₂): δ 7,49-7,47 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, rotámeros, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (d, 2H, rotámeros, $J = 8,7$ Hz), 4,46 (t, 0,72H, J no se puede determinar), 4,14 (t, 1,28 H, J no se puede determinar), 3,97 (t, 1,28H, $J_{\text{H-F}} = 13,0$ Hz), 3,87 (t, 0,72H, $J = 6,4$ Hz), 2,22 (s, 1,08H), 2,20 (s, 1,92H), 1,62 (t, 3H, rotámeros, $J_{\text{H-F}} = 19,5$). Los dos rotámeros

principales estaban presentes en una razón $\approx 1,7:1$.

Espectrometría de masas (ESI): $M+1 = 530,2$.

Preparación de (2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-amida del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1f):

5



I-1f

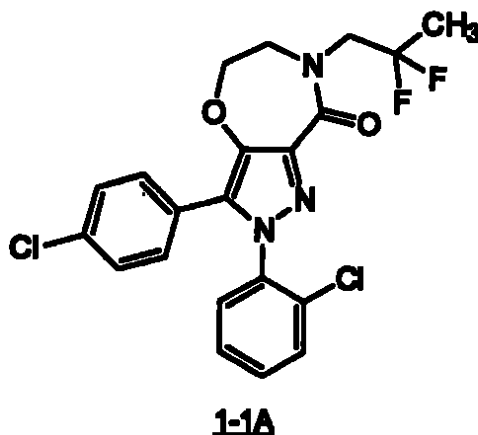
Se disolvió 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoi]-1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il-éster de ácido acético I-1e (3,55 g, 6,69 mmol) en 90 ml de metanol con calentamiento en un baño de agua a 40°C proporcionando una disolución incolora transparente. La disolución resultante se enfrió a 0°C (aún una disolución transparente, incolora), seguido por adición de K_2CO_3 (1,02 g, 7,31 mmol) en una parte como un sólido (la mezcla de reacción va de incoloro a amarillo). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C seguido por adición de ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml de 12,1 M, 14,5 mmol). Después de la neutralización, la reacción se volvió incolora y transparente, después el producto comenzó a precipitar. La reacción se calentó a temperatura ambiente, después se añadieron 45 ml de agua, seguidos por

agitación durante 2,5 horas. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y la torta de filtro resultante se lavó con 50 ml de metanol:agua 2:1, a temperatura ambiente. Los sólidos recogidos se secaron a 50°C a vacío durante 1 hora dando (2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-amida del ácido 1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1f) (2,86 g, 87%) como un sólido blanco.

RMN-¹H (CD₂Cl₂): δ 9,67 (s, 0,52 H), 9,57 (s, 0,48 H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, 2H, rotámeros, J = 8,7 Hz), 7,17 (d, 2H, rotámeros, J = 8,7 Hz), 4,75 (t, 0,52 H, J_{HF} = 13 Hz), 4,47 (t, 0,48 H, J = 6 Hz), 4,08 (t, 0,48 H, J_{HF} = 13 Hz), 3,94 (t, 0,52 H, J = 6 Hz), 3,84-3,79 (m, 2H), 1,66 (t, 1,44 H, J_{HF} = 19,3 Hz), 1,59 (t, 1,56H, J_{HF} = 19,1 Hz). Dos rotámeros principales están presentes en una razón ≈ 1,07:1.

Espectrometría de masas (ESI): M+1 = 488,2.

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



Se suspendió 3-[(2-cloroetil)-(2,2-difluoropropil)-carbamoyl]-1-(2-

- clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il-éster de ácido acético 1-1f (513,0 g, 0,97 moles) en 9,7 litros de etanol (una suspensión blanquecina). Se añadió carbonato de cesio (348,0 g, 1,07 mol) parte a parte como un sólido durante 2 minutos manteniendo mientras una temperatura interna entre 21-27°C.
- 5 Después de adición de Cs_2CO_3 , la mezcla de reacción se volvió amarillo pálido (aún una suspensión). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 19 horas, después la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite® retirando los sólidos insolubles, dando un filtrado amarillo oscuro transparente. La torta de filtrado de Celite® se lavó con 2 litros de etanol. La
- 10 disolución del producto bruto se concentró a vacío y dio un sólido amarillo. Este sólido se reconstituyó en 7 litros de cloruro de metileno y la mezcla resultante se lavó una vez con 5 litros de disolución acuosa semisaturada de NH_4Cl y una vez con 4 litros de salmuera. La fase de cloruro de metileno rica en producto se concentró a vacío hasta un volumen total de 2,5 litros. La fase de cloruro de
- 15 metileno era transparente y de color rojizo oscuro. La disolución de cloruro de metileno rica en producto se trató con 105 g de Darco, seguido por agitación a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, el Darco se filtró haciendo pasar la disolución a través de Celite®. La disolución del producto bruto era en apariencia naranja oscuro transparente. El filtrado del producto bruto se
- 20 concentró a vacío hasta un volumen total de 1,1 litros. Esta disolución de cloruro de metileno rica en producto se añadió durante 20 minutos a 5 litros de ciclohexano manteniendo mientras una temperatura de recipiente de reacción de 50-60°C. A medio camino de la adición de disolución de cloruro de metileno, el precipitado sale de la disolución. Después de la adición completa, el
- 25 disolvente de cloruro de metileno se retiró a presión atmosférica (3,55 litros de

destilados recogidos mientras se añaden simultáneamente 2 litros de ciclohexano para a la disolución en reflujo) de la mezcla de reacción calentando a 79°C (temperatura de recipiente interna) durante un periodo de 2,5 horas. Una vez la temperatura interna alcanzó el punto de ebullición del ciclohexano, se había desplazado todo el cloruro de metileno. La mezcla de reacción tomó una coloración rosa muy oscuro/púrpura con sólidos blancos suspendidos. La mezcla de reacción se mantuvo a 79°C durante 10 minutos, se enfrió a 50°C y después se mantuvo durante 13 horas, seguido de enfriamiento a 30°C y mantenimiento durante 4 horas adicionales. El producto precipitado se recogió mediante filtración, y la torta de filtrado resultante se lavó con 3 litros de ciclohexano a temperatura ambiente, seguido por secado al aire durante 3,5 horas. Los sólidos aislados se secaron adicionalmente a 50°C y 2 mm (266,64 Pa) durante 15 horas (la pérdida en secado fue sólo de 0,2 g) dando 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona 1-1A (321,3 g, 73%) como un sólido blanquecino.

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

Se disolvió 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona 1-1A (5,00 g, 11,1 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno dando una disolución naranja transparente. Se añadió Darco KBB (0,5 g) seguido por calentamiento a reflujo y agitación durante 1 hora. Después de enfriar, el Darco KBB se filtró haciendo pasar la disolución a través de Celite®, dando un filtrado amarillo claro transparente. La torta de filtrado de Celite® se lavó con 10 ml de cloruro de metileno. El eluyente se concentró a vacío dando un volumen total de disolución de $\approx$ 20 ml. La

disolución de cloruro de metileno concentrada se diluyó después con 150 ml de 2-propanol dando una disolución amarilla pálida transparente. El cloruro de metileno se retiró de la disolución resultante destilando atmosféricamente 71 ml de destilados según la disolución se calentó desde temperatura ambiente hasta 5 82°C (punto de ebullición de 2-propanol). La disolución se enfrió después durante 3 horas desde 82°C hasta temperatura ambiente. Nota: la disolución se volvió turbia alrededor de 34°C, seguido por formación de precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas, después se enfrió a 0°C y se agitó durante 2,5 horas antes de recoger el precipitado mediante 10 filtración. La torta de filtrado resultante se lavó con 80 ml de 2-propanol enfriado en hielo, después se secó al aire durante 1 hora. Se aisló 3-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-7-(2,2-difluoropropil)-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona 1-1A (4,03 g, 81%) recristalizado como un sólido cristalino blanco puro.

RMN-¹H (CD₂Cl₂): δ 7,49-7,46 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, 15 rotámeros, J = 9,1 Hz), 7,16 (d, 2H, rotámeros, J = 8,7 Hz), 4,44 (dd, 2H, J = 5,2 Hz, 1,9 Hz), 3,98 (t, 2H, J_{HF} = 13 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 3,7 Hz), 1,67 (t, 3H, J_{HF} = 19,1 Hz).

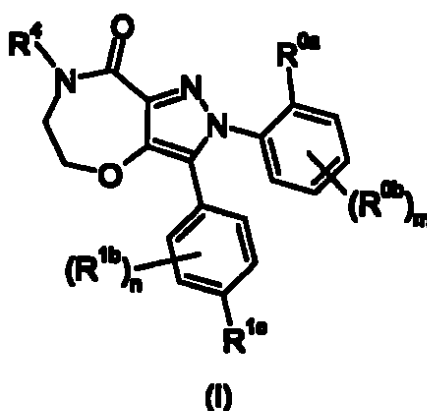
Espectrometría de masas (ESI): M+1 = 452,2.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula (I)



10 en la que

R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halosustituido, o ciano;

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

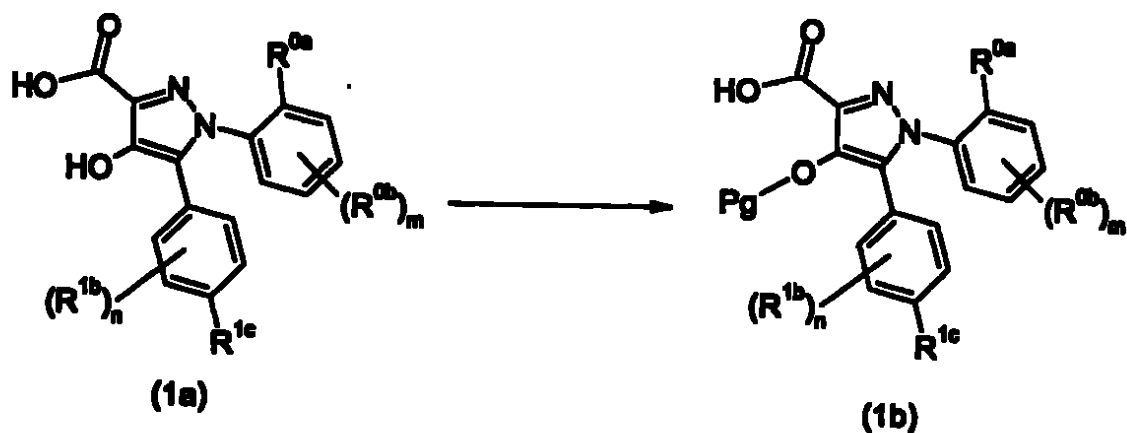
R^f es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C₁-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo(C₁-C₃), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato

de dicho compuesto o de dicha sal;

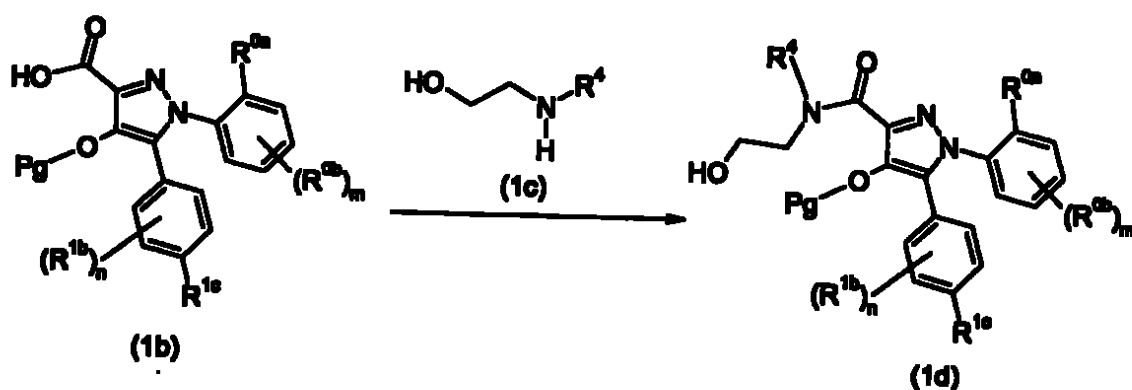
que comprende las etapas de:

- (1) proteger el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (1a) con un grupo protector de hidroxilo para formar un compuesto hidroxilo-prottegido de
5 fórmula (1b)



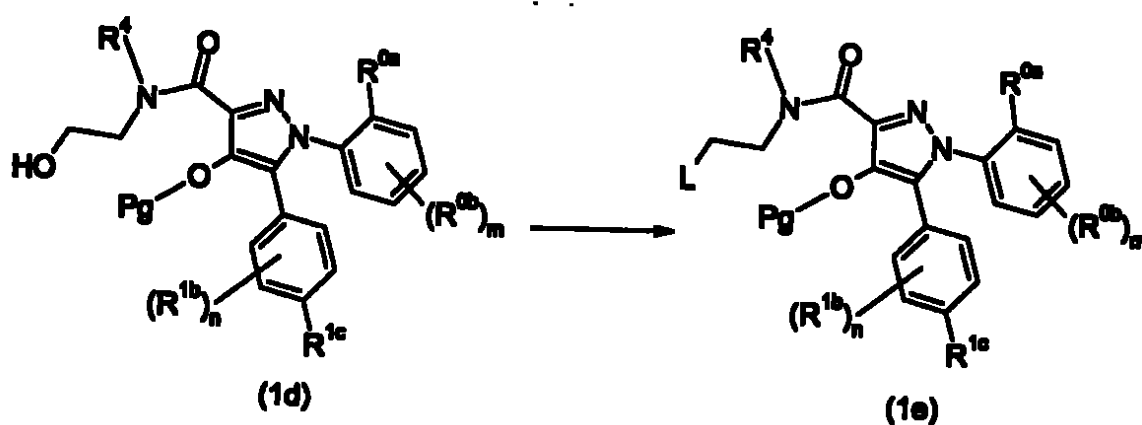
- en las que R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , n y m son como se definen anteriormente, y Pg es
10 un grupo protector de hidroxilo;

- (2) hacer reaccionar el compuesto hidroxilo-prottegido de fórmula (1b) con un compuesto de fórmula (1c) para formar un compuesto de fórmula (1d)



en las que R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , n , m , Pg , y R^4 son como se definen anteriormente;

- (3) convertir el grupo hidroxilo de dicho compuesto de fórmula (1d) en un
5 grupo saliente para producir un compuesto de fórmula (1e)



- en las que R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , R^{1c} , m , n , Pg , y R^4 son como se definen anteriormente
10 y L es un grupo saliente;

(4) eliminar dicho grupo protector de hidroxilo y ciclar dicho compuesto de fórmula (1e) para formar el compuesto de fórmula (I); y

(5) aislar dicho compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula (1a) se convierte en dicho compuesto de fórmula (1e) sin aislar, dicho compuesto de fórmula (1b) o dicho compuesto de fórmula (1d).

5

3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula (1a) se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de

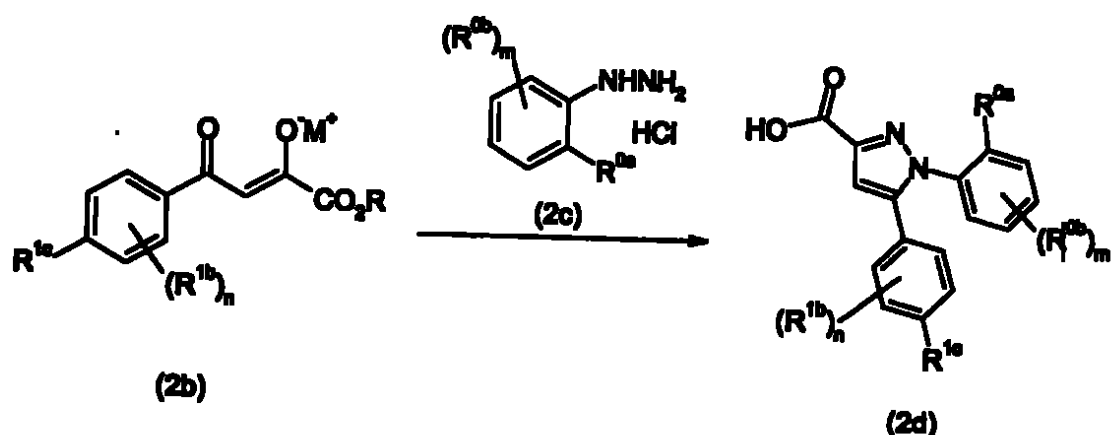
- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2a) con un oxalato de dialquilo en presencia de una base de metal alcalino para formar un compuesto de fórmula (2b)



- 15 en las que R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) halosustituido, o ciano, n es 0, 1 ó 2; M es un metal alcalino y R es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$);

- (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2b) con un compuesto de fórmula (2c) para formar un compuesto de fórmula (2d)

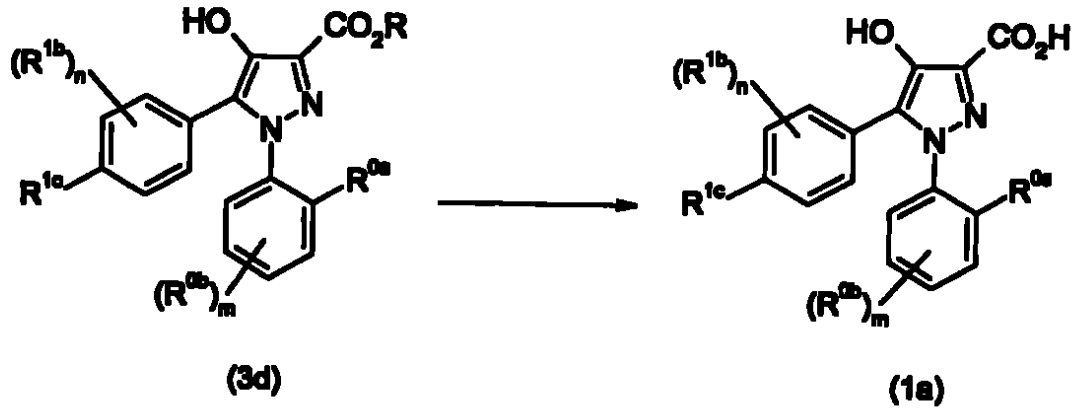
20



en las que R^{1b} , R^{1c} , n , y M son como se definen anteriormente; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$),
 5 alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) halosustituido, o ciano, m es 0, 1 ó 2 y R es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$); y

(iii) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (2d) con un alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)lítico seguido por un trialquilborato y después tratar con peróxido de hidrógeno básico para producir dicho compuesto de fórmula (1a).

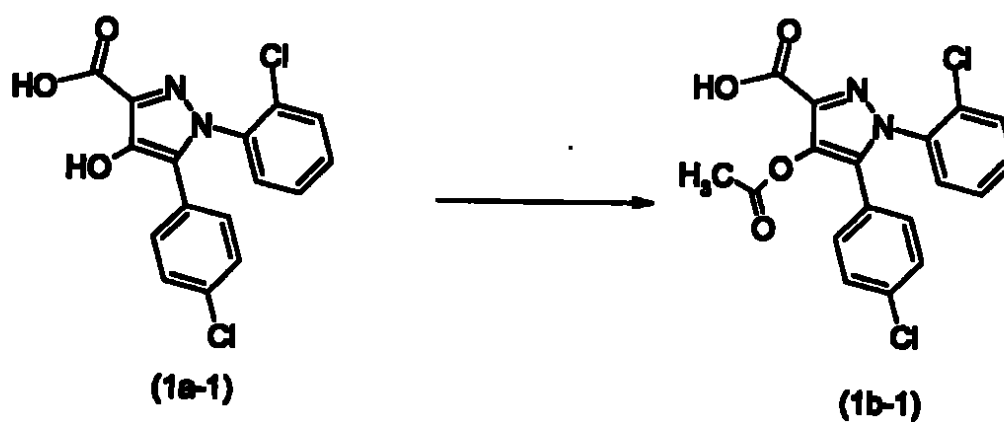
- 10 4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula (1a) se prepara mediante un procedimiento que comprende la etapa de
- (i) hidrolizar un compuesto de fórmula (3d) para formar dicho compuesto de fórmula (1a)



en las que R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxí(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halosustituido, o ciano; n y m son
 5 cada uno independientemente 0, 1 ó 2 y R es alquilo(C₁-C₈).

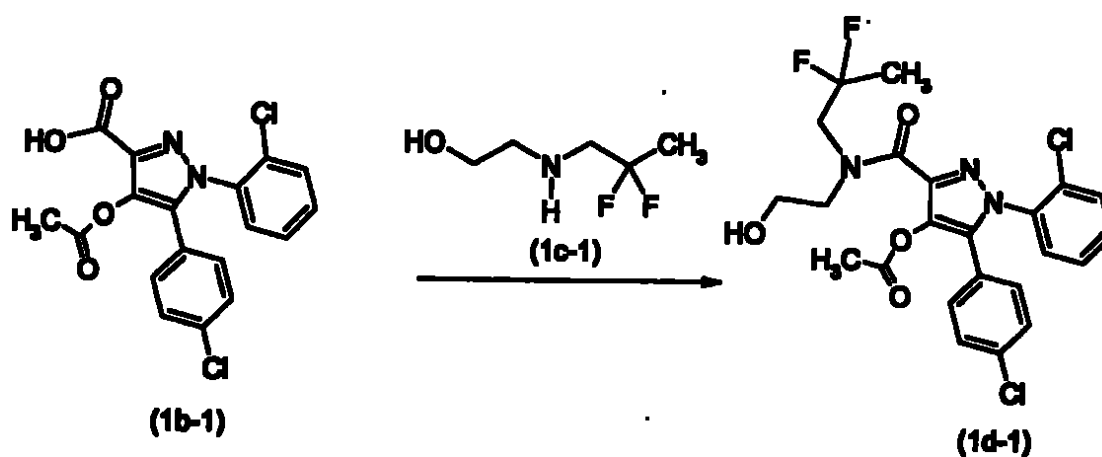
5. Un procedimiento para preparar 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona, o un solvato o hidrato de la misma
 10 que comprende las etapas de:
- (1) proteger el grupo hidroxí de un compuesto de fórmula (1a-1) con un grupo acetilo para formar un compuesto de fórmula (1b-1);

67



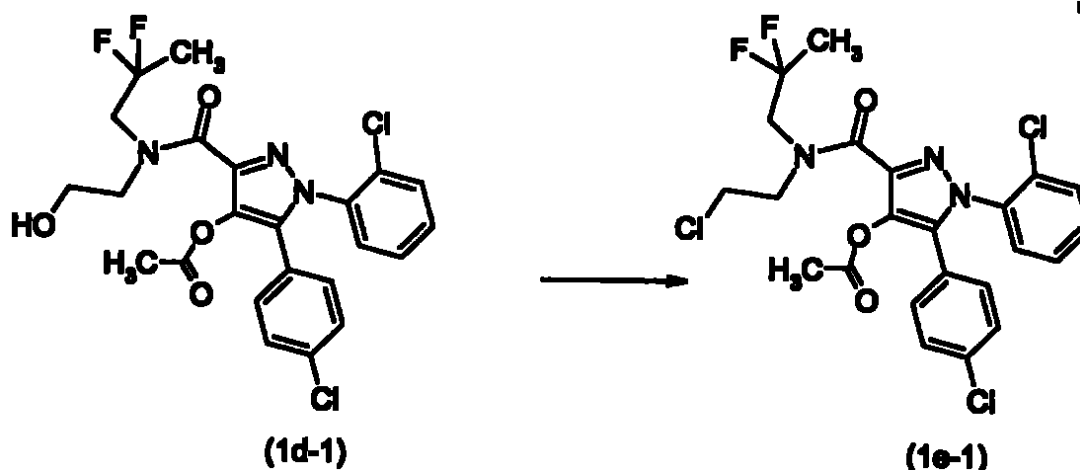
(2) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (1b-1) con un compuesto de fórmula (1c-1) para formar un compuesto de fórmula (1d-1)

5



(3) convertir el grupo hidroxilo de dicho compuesto de fórmula (1d-1) en un grupo cloro para producir un compuesto de fórmula (1e-1)

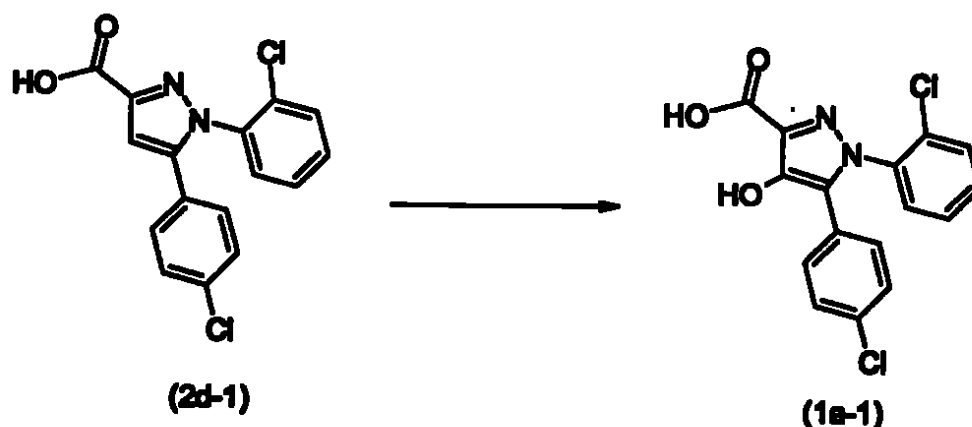
10



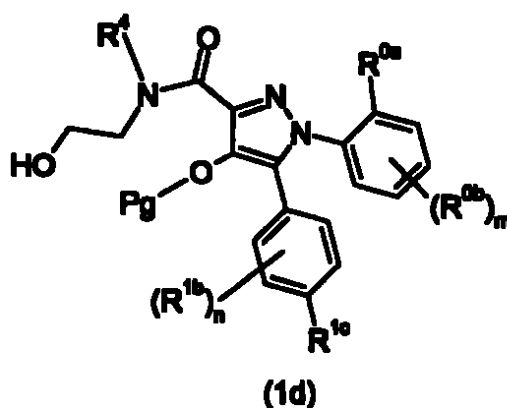
- (4) eliminar dicho grupo acetilo y ciclar dicho compuesto de fórmula (1e-1) para formar 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona; y
- (5) aislar dicha 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-propil)-6,7-dihidro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azulen-8-ona, o un solvato o hidrato de la misma.

6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que dicho compuesto de fórmula (1a-1) se convierte en dicho compuesto de fórmula (1e-1) sin aislar dicho compuesto de fórmula (1b-1) o dicho compuesto de fórmula (1d-1).

7. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que dicho compuesto de fórmula (1a-1) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2d-1) con hexililitio, después con trimetilborato, seguido por tratamiento con peróxido de hidrógeno básico para producir dicho compuesto de fórmula (1a-1)



8. Un compuesto que tiene la fórmula (1d)



5

en la que

Pg es un grupo protector de hidroxilo;

10 R^{0a} , R^{0b} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halosustituido, o ciano;

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

R^4 es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C₁-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o

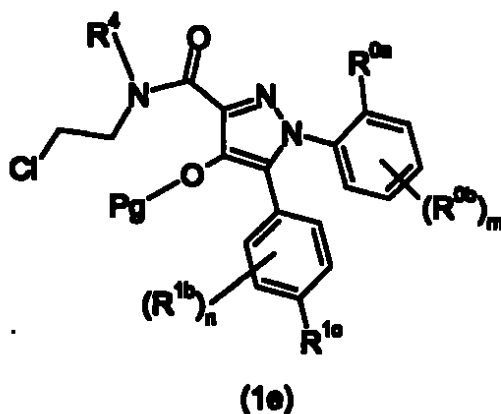
totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo(C₁-C₃), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes.

5

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que Pg es acetilo; R^{0a} y R^{1c} son ambos cloro; m y n son ambos 0; y R⁴ es 2,2-difluoro-*n*-propilo.

10. Un compuesto que tiene la fórmula (1e)

10



en la que

Pg es un grupo protector de hidroxilo;

15

R^{0a}, R^{0b}, R^{1b}, y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) halosustituido, o ciano;

n y m son cada una independientemente 0, 1 ó 2; y

R⁴ es un resto químico seleccionado del grupo que consta de alquilo(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o

totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo(C₁-C₃), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde dicho resto químico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes.

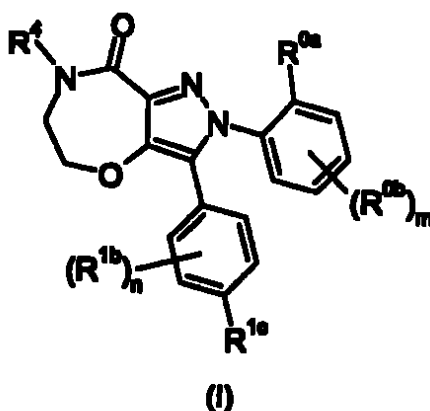
5

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que Pg es acetilo; R^{0a} y R^{1c} son ambos cloro; m y n son ambos 0; y R⁴ es 2,2-difluoro-*n*-propilo.

RESUMEN

Se describe en el presente documento un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I)

5



Los compuestos han mostrado actuar como ligandos del receptor de cannabinoides y son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la mediación de los receptores de cannabinoides en animales.

10

111
107

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Estados Unidos de América

Sello de Recibido 22 de agosto de 2006, Departamento de patentes
FIZER INC.

Fecha de expedición: 16.08.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32357A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003027
Fecha de presentación internacional: 15.09.2005
Fecha de prioridad: 27.09.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.
4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel: +49-89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Brell, E
Tel: + 49 89 2399-6724

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32357A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003027

Fecha de presentación internacional: 15.09.2005

Fecha de prioridad: 27.09.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. CO7D 231/22 CO7D 231/18 CO7D 498/04

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 12.12.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 16.08.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D- 80298 Munich
Tel: +49-89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado: Härtinger, S
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 35 **tal como se presentaron inicialmente**

Reivindicaciones, Números

1 - 11 **tal como se presentaron inicialmente**

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:
- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):
4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-11
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 1-11
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-11
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003027

Re: Ítem V

1. La solicitud de patente se relaciona con la síntesis multi-paso de derivados de pirazolo oxazepina de la fórmula general (I) y con intermedios principales (1d) y (1e) involucrados en la síntesis.

Los antecedentes relevantes están representados por los siguientes documentos.

D1: ZAUGG H E ET AL: "*Aminoalkylation of a Phenol by a Hydantoin. Construction of a new Hetero-tricyclic System*" (aminoalquilación de un fenol por una hidantoína. Construcción de un nuevo sistema hetero-tricíclico) JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 11, 1974, páginas 833-834, XP002373190 ISSN: 0022-152X
D2: WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFATHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN) 16 de agosto de 2001
D3: WO 03/020217 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 13 de marzo de 2003

2. Las pirazolo amidas con un sustituto amida N-etilo funcionarizado no están divulgadas en D1-D3. Como tal, los presentes intermedios según las reivindicaciones 8-11 son novedosos con respecto al Artículo 33(2) del PCT. Puesto que estos intermedios ocurren en la síntesis de los presentes derivados de pirazolo oxazepina, las reivindicaciones de proceso 1-7 también cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

3. El antecedente D1, considerado en representar el estado de la técnica más relevante, divulga una síntesis multi-paso para derivados de oxazepina tricíclicos de la fórmula 8. El paso clave es la ciclización de un sustituto amida N-etilo cloro funcionalizado (compare con producto 7). Dadas las diferencias estructurales en los eductos y productos, el problema a resolverse por el presente invento puede plantearse como el proporcionar una nueva ruta de síntesis hacia derivados de oxazepina bicíclicas. Se considera que la solución en forma de las características procesales de la presente reivindicación 1 posee nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), puesto que demasiadas modificaciones estructurales son necesarias para llegar a un objeto de la presente solicitud (por ejemplo, el reemplazo de un anillo benzo en lugar de un anillo pirazol, sustitución de un grupo lactamo versus un grupo amida). Puesto que los intermedios (1d) y (1e) contribuyen de manera inmediata al paso esencial de cierre de anillo en la presente síntesis, se comparte el estado inventivo con las reivindicaciones de proceso.

Re: Ítem VI.

1. La solicitud de patente internacional D3 (= WO 2005/044822 A; PFIZER PRODUCTS INC; CARPINO, PHILIP, ALBERT; DOW, ROBERT, LEE; GRIFFI, 2005-05-19) ha sido publicada entre la fecha de prioridad y de presentación de la presente solicitud. La ruta de síntesis del presente compuesto (I) y los presentes intermedios (1d) y (1e) ya divulgados en D3 sin embargo no pertenecen al estado de la

técnica tal como lo define el PCT. Por lo tanto, D3 no fue tomado en cuenta para futuras consideraciones.

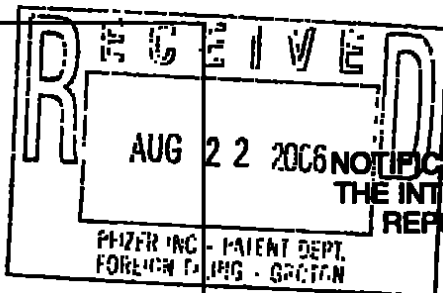
COPY

PATENT COOPERATION TREATY

119
45From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUENOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16.08.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32357A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/003027International filing date (day/month/year)
15.09.2005Priority date (day/month/year)
27.09.2004Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tlx 523655 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Authorized Officer

Brell, E

Tel. +49 89 2399-6724



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

120
TTb

Applicant's or agent's file reference PC32357A		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA/16	
International application No. PCT/B2005/003027	International filing date (day/month/year) 15.09.2005	Priority date (day/month/year) 27.09.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D231/22 C07D231/18 C07D498/04			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 12.12.2005		Date of completion of this report 16.08.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Härtinger, S Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **121**
PCT/IB2005/003027

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-35 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No. ~~118~~
PCT/IB2005/003027

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item V.

1. The patent application relates to the multi-step synthesis of pyrazolo oxazepine derivatives of the general formula (I) and to key-intermediates (1d) and (1e) involved in the synthesis.

The relevant prior art is given by the following documents.

- D1 : ZAUGG H E ET AL: "Aminoalkylation of a Phenol by a Hydantoin. Construction of a new Hetero-tricyclic System" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 11, 1974, pages 833-834, XP002373190 ISSN: 0022-152X
- D2: WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 August 2001 (2001-08-16)
- D3: WO 03/020217 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 13 March 2003 (2003-03-13)

2. Pyrazolo amides having a functionalised amide N-ethyl substituent are nowhere disclosed in D1-D3. As such, the present intermediates according to claims 8-11 are novel in the sense of Art. 33(2) PCT. As these intermediates occur in the synthesis of present pyrazolo oxazepine derivatives, also the process claims 1-7 meet the requirements of Art. 33(2) PCT.
3. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a multi-step synthesis for tricyclic oxazepine derivatives of the formula 8. The key-step involves cyclization of a chloro functionalised amide N-ethyl substituent (cf. product 7). Given the structural differences in the educts and products, the problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of a new synthesis route to bicyclic oxazepine derivatives. The solution in form of the process features of present claim 1 is considered as involving an inventive step (Art. 33(3) PCT), because too many structural modifications are necessary to arrive at an object of the present application (e.g. replacement of a benzo versus pyrazole ring, substitution of a lactam versus amide group). As the intermediates (1d) and (1e) immediately contribute to the essential ring-closure step in the present synthesis,

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. **770**

PCT/IB2005/003027

inventiveness is shared with the process claims.

Re Item VI.

1. The international patent application D3 (= WO 2005/044822 A; PFIZER PRODUCTS INC; CARPINO, PHILIP, ALBERT; DOW, ROBERT, LEE; GRIFFI, 2005-05-19) has been published between the priority and filing date of the present application. The synthesis route for present compound (I) and the present intermediates (1d) and (1e) already disclosed in D3 do, however, not belong to the state of the art as defined in the PCT. D3 was thus disregarded from further consideration.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/035310 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 231/22 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2005/003027

(22) International Filing Date:

15 September 2005 (15.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/613,613 27 September 2004 (27.09.2004) US

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

(72) Inventor; and

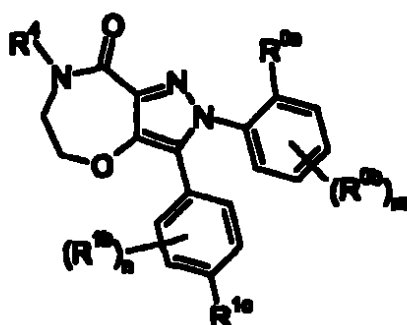
(75) Inventor/Applicant (for US only): BRANDT, Thomas,
Andrew [US/US]; Pfizer Global Research & Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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:
1 June 2006For 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: PROCESS FOR PREPARING BICYCLIC PYRAZOLYL COMPOUNDS

(57) Abstract: A process for preparing compounds of Formula (I) is de-
scribed herein. The compounds have been shown to act as cannabinoid
receptor ligands and are therefore useful in the treatment of disease linked
to the mediation of the cannabinoid receptors in animals.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
.../182005/003027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/22 C07D231/18 C07D498/04
//(C07D498/04,267:00,231:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZAUGS H E ET AL: "Aminoalkylation of a Phenol by a Hydantoin. Construction of a new Hetero-tricyclic System" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 11, 1974, pages 833-834, XP002373190 ISSN: 0022-152X page 833; compounds 7,8	1-11
A	WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 August 2001 (2001-08-16) page 13, line 16 - page 14, line 4	8-11
A	WO 03/020217 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 13 March 2003 (2003-03-13) page 27; claim 1; table 1	8-11
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

21 March 2006

Date of mailing of the international search report

03/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 101 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 346-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 346-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

126
72

International application No
.../IB2005/003027

(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/044822 A (PFIZER PRODUCTS INC; CARPINO, PHILIP, ALBERT; DOW, ROBERT, LEE; GRIFFI) 19 May 2005 (2005-05-19) cited in the application page 82 - page 85; example 5; compounds I-6E, I-6F, I-5A	1-11

Form PCT/IB2002 (continuation of second sheet) (April 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2005/003027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A	20-08-2001
			CA 2399791 A1	16-08-2001
			EP 1254115 A2	06-11-2002
			JP 2004502642 T	29-01-2004
WO 03020217	A	13-03-2003	CA 2457922 A1	13-03-2003
			EP 1421077 A2	26-05-2004
			JP 2005507875 T	24-03-2005
WO 2005044822	A	19-05-2005	NL 1027434 A1	10-05-2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-028369-00000-0000
 Fecha: 2007-03-22 16:27:31 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE/II
 Eje: 379 FASENACIONALII
 Act 411 PRESENTACION Folio: 122



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudio M. Neva
 Firma Responsable

Fecha _____

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

128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 124

2020
Bogotá D.C.,

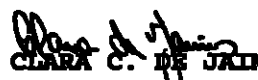
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	07 28569
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/003027
	Fecha inicio fase nacional	27/04/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	3344
	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, :

16 JUL 2007


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpa11