



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

08-22477

54. TITULO

DERIVADOS DE PIRAZOL COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/415

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

(FORMA P 10)

5.9.
Oficina de Comunicaciones

13-03-2004

PETITORIO

AS: 100106145



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-022477- -00000-0000

Fecha: 2008-03-03 17:11:35

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 155

FORMULARIO ÚNICO DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

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

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Matti AHLQVIST, Leifeng CHENG, Robert LUNDQVIST, Henrik SÖRENSEN.

Dirección: Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/002990

Fecha 09-08-2006

Publicación Internacional No. WO 2007/020388 A1

Fecha 22-02-2007

6 Título (54): DERIVADOS DE PIRAZOL COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) Pais de Origen

GB

(32) Fecha

13-08-2005

(31) Número de Solicitud

0516661.6

9 Comprobante de pago No. 08- 11,114

Fecha 03-03-2008

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

10

ANEXOS

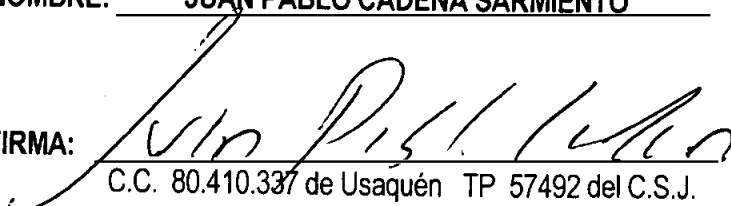
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$501.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,114
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-022477- -00000-0000

Fecha: 2008-03-03 17:11:35 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127822	08/02/2008	45,422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(1) No. de solicitud:		(51) Int Cl:	
(22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante (s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	0516661.6	13-08-2005	GB
		(72) Inventor(es): Matti AHLQVIST, Leifeng CHENG, Robert LUNDQVIST, Henrik SÖRENSEN.	
		(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
(85)	(85) Fecha inicio fase nacional: 13-03-2008		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 22-02-2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 09-08-2006		No. publicación: WO 2007/020388 A1
	No. de solicitud: PCT/GB2006/002990		
(54) Titulo: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO AGENTES TERAPÉUTICOS			

(55) Reivindicación(es):

1. Un compuesto seleccionado entre:

butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster;
1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1H-pirazol-3- ácido carboxílico piperidina-1-ilamida;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)2H-pirazol-3-il]-fenil éster;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster;
3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3 -il]fenil éster;
4,4,4-trifluorobutano-l -ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;
propano-1-ácido sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)- 5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H- pirazol-3-il]fenil éster;
propano-1-ácido sulfónico 4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster;
metil 1- { [1 -(2,4-diclorofenil)-4-metil-5- {4[(propilsulfonil)oxi]fenil} -1H- pirazol-3-il)carbonil]amino}ciclopentanocarboxilato;
ácido carbónico4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H- pirazol-3-il]-fenil éster propil éster;
4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5- il}fenil tiofeno-2-sulfonato;
4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5- il}fenil piridina-3 -sulfonato;
tert-butil-[2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H- pirazol-5-il}fenoxi)etil)etilcarbamato;
4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-l -ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5- il}fenil 3-metilbutano-1-sulfonato;
4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5- il}fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato;
1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(1,3-dioxolano-2-il)etoxi]fenil}-4-metil-N-piperidina-1 -il-1H-pirazol-3-carboxamida;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster; y
5-clorotiofeno-2-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;
en forma de una sal de metanosulfonato, una sal hemi-1,5- naftalenodisulfonato, una sal 1,2 de ácido etanodisulfónico, una
sal de clorhidrato o una sal de sulfato de hidrógeno pero excluyendo piridina-3 -ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-
(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 February 2007 (22.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/020388 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). LUNDQVIST, Robert [SE/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). SÖRENSEN, Henrik [DK/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/002990

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; Astrazeneca Ab, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 9 August 2006 (09.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516661.6 13 August 2005 (13.08.2005) GB

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

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

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHLQVIST, Matti [SE/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). CHENG, Lefeng [GB/SE]; Astrazeneca R &

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

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS

(57) Abstract: Salts of 1,5-diarylpyrazole-3-carboxamides and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

WO 2007/020388 A1

PYRAZOLE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS

Field of the invention

The present invention relates to certain salts of 1,5-diarylpyrazole-3-carboxamides, to
5 processes for preparing such compounds, to their use in the treatment of obesity,
psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to
pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

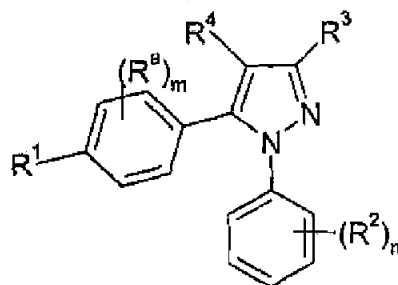
It is known that certain CB₁ modulators (known as antagonists or inverse agonists) are
10 useful in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders (WO01/70700 EP
658,546 and EP 656,354). However, there is a need for CB₁ modulators with improved
physicochemical properties and/or DMPK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

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

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

- 2 -

Co-pending PCT application No. PCT/GB2005/000534 discloses compounds of formula A



A

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

- 5 R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more of the following i) fluoro
 ii) a group NR^cR^d in which R^c and R^d independently represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6}
 alkoxy carbonyl group provided that one of R^c and R^d is other than H or iii) a 1,3-
 dioxolan-2-yl group b) R^1 represents a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or
 more of the following i) fluoro ii) a group NR^cR^d in which R^c and R^d independently
 10 represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxy carbonyl group provided that one of R^c and R^d
 is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group c) a group of formula $phenyl(CH_2)_pO-$ in
 which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups
 represented by Z , d) a group $R^5S(O)_2O$ or $R^5S(O)_2NH$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl
 group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl
 15 group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z e) a
 group of formula $(R^6)_3Si$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same
 or different or f) a group of formula $R^bO(CO)O$ in which R^b represents a C_{1-6} alkyl group
 optionally substituted by one or more fluoro;

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

- 20 m is 0, 1, 2 or 3;

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

n is 0, 1, 2 or 3;

R^3 represents

a) a group $X-Y-NR^7R^8$

- 25 in which X is CO or SO_2 ,

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

- 3 -

and R^7 and R^8 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a C_{3-15} cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a $(C_{3-15}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups
5 represented by W;

a group $-(CH_2)_r(phenyl)_s$ in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2
and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups
represented by Z;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally
10 one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic
group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

a group $-(CH_2)_t$ Het in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally
substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle
optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-5} alkyl group, a
15 C_{1-5} alkoxy group or halo wherein the alkyl and alkoxy group are optionally independently
substituted by one or more fluoro;

or R^7 represents H and R^8 is as defined above;

or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a
saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one
20 nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen;
wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups,
hydroxy, fluoro or benzyl;

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

R^4 represents H, halo, hydroxy, cyano, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a C_{1-6}
alkoxy C_{1-6} alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which
groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

Z represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl,
30 trifluoromethylthio, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro,
amino, mono or di C_{1-3} alkylamino, C_{1-3} alkylsulphonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy,
cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkyl carbamoyl and acetyl; and

- 4 -

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

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

Salts are mentioned in general terms in PCT/GB2005/000534 in the following way:

10 "Pharmaceutically acceptable salt", where such salts are possible, includes both pharmaceutically acceptable acid and base addition salts. A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula A is, for example, an acid-addition salt of a compound of Formula A which is sufficiently basic, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example a salt of a compound of Formula A which is

15 sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a sodium, calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

20 Only 2 specific salts of compounds of Formula A are disclosed in PCT/GB2005/000534. These are: 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate hydrochloride and 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(ethylamino)ethoxy]phenyl}-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide dihydrochloride both of which are excluded from the claims of

25 the present invention.

Further salts with suitable properties for pharmaceutical formulation have now been found.

In the formulation of drug compositions, it is important for the drug substance to be in a form in which it can be conveniently handled and processed. This is of importance, not

30 only from the point of view of obtaining a commercially viable manufacturing process, but also from the point of view of subsequent manufacture of pharmaceutical formulations comprising the active compound.

- 5 -

Further, in the manufacture of drug compositions, it is important that a reliable, reproducible and constant plasma concentration profile of drug is provided following administration to a patient.

Chemical stability, solid-state stability, and "shelf life" of the active ingredients are also very important factors. The drug substance, and compositions containing it, should preferably be capable of being effectively stored over appreciable periods of time, without exhibiting a significant change in the active component's physico-chemical characteristics (e.g. its chemical composition, density, hygroscopicity and solubility).

Moreover, it is also important to be able to provide the drug in a form that is as chemically pure as possible.

The skilled person will appreciate that, typically, if a drug can be readily obtained in a stable form, such as a stable crystalline form, advantages may be provided, in terms of ease of handling, ease of preparation of suitable pharmaceutical formulations, and a more reliable solubility profile.

Description of the invention

The present invention provides a compound selected from:

- butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

- propane-1-sulfonic acid 4-[4-bromo-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- methyl 1-{[(1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-{4[(propylsulfonyl)oxy]phenyl}-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino}cyclopentanecarboxylate;
- 5 carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidine-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester propyl ester;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl thiophene-2-sulfonate;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate;
- 10 *tert*-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;
- 15 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate;
- 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-3-fluorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester; and
- 20 5-chlorothiophene-2-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- in the form of a methanesulphonate salt (mesylates salt), a hemi-1,5-naphthalenedisulphonate salt, a 1,2-ethanedisulfonic acid salt, a hydrochloride salt or a
- 25 hydrogen sulphate salt but excluding 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate hydrochloride.

In a particular aspect the present invention provides one or more of the following:

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

- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 5 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate
- 10 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrogen sulphate;
- 15 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester hydrochloride;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester mesylate;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 20 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
- 25 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrogen sulphate;
- 3-methylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- 30 3-methylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;

- 8 -

- 3-methylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
5 3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
10 2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
15 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrogen sulphate;
carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester propyl ester hydrochloride;
carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-
20 pyrazol-3-yl]phenyl ester propyl ester mesylate;
carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester propyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
pyridine-3-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
25 pyridine-3-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate.

It will be understood that the present invention includes one or any combination of more than one of the above salts.

We have found that certain compounds of the invention have the advantage that
30 they may be prepared in crystalline form.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of the invention in substantially crystalline form.

- 9 -

Although we have found that it is possible to produce compounds of the invention in forms which are greater than 80% crystalline, by "substantially crystalline" we include greater than 20%, preferably greater than 30%, and more preferably greater than 40% (e.g. greater than any of 50, 60, 70, 80 or 90%) crystalline.

5 According to a further aspect of the invention there is also provided a compound of the invention in partially crystalline form. By "partially crystalline" we include 5% or between 5% and 20% crystalline.

The degree (%) of crystallinity may be determined by the skilled person using X-ray powder diffraction (XRPD). Other techniques, such as solid state NMR, FT-IR,
10 Raman spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC) and microcalorimetry, may also be used.

Compounds of the invention, and particularly crystalline compounds of the invention, may have improved stability when compared to compounds disclosed in PCT/GB2005/000534.

15 The term "stability" as defined herein includes chemical stability and solid state stability.

By "chemical stability", we include that it may be possible to store compounds of the invention in an isolated form, or in the form of a formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or adjuvants (e.g. in an oral
20 dosage form, such as a tablet, capsule etc.), under normal storage conditions, with an insignificant degree of chemical degradation or decomposition.

By "solid state stability", we include that it may be possible to store compounds of the invention in an isolated solid form, or in the form of a solid formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or adjuvants
25 (e.g. in an oral dosage form, such as a tablet, capsule etc.), under normal storage conditions, with an insignificant degree of solid state transformation (e.g. crystallisation, recrystallisation, solid state phase transition, hydration, dehydration, solvation or desolvation).

Examples of "normal storage conditions" include temperatures of between minus
30 80 and plus 50°C (preferably between 0 and 40°C and more preferably room temperatures, such as 15 to 30°C), pressures of between 0.1 and 2 bars (preferably at atmospheric pressure), relative humidities of between 5 and 95% (preferably 10 to 60%), and/or

- 10 -

exposure to 460 lux of UV/visible light, for prolonged periods (i.e. greater than or equal to six months). Under such conditions, compounds of the invention may be found to be less than 15%, more preferably less than 10%, and especially less than 5%, chemically degraded/decomposed, or solid state transformed, as appropriate. The skilled person will appreciate that the above-mentioned upper and lower limits for temperature, pressure and relative humidity represent extremes of normal storage conditions, and that certain combinations of these extremes will not be experienced during normal storage (e.g. a temperature of 50°C and a pressure of 0.1 bar).

It may be possible to crystallise salts of compounds of the present invention with or without the presence of a solvent system (e.g. crystallisation may be from a melt, under supercritical conditions, or achieved by sublimation). However, it is preferable that crystallisation occurs from an appropriate solvent system.

According to a further aspect of the invention, there is provided a process for the preparation of a crystalline compound of the invention which comprises crystallising a compound of the invention from an appropriate solvent system.

Crystallisation temperatures and crystallisation times depend upon the salt that is to be crystallised, the concentration of that salt in solution, and the solvent system that is used.

Crystallisation may also be initiated and/or effected by way of standard techniques, for example with or without seeding with crystals of the appropriate crystalline compound of the invention.

Different crystalline forms of the compounds of the invention may be readily characterised using X-ray powder diffraction (XRPD) methods, for example as described hereinafter.

In order to ensure that a particular crystalline form is prepared in the absence of other crystalline forms, crystallisations are preferably carried out by seeding with nuclei and/or seed crystals of the desired crystalline form in substantially complete absence of nuclei and/or seed crystals of other crystalline forms. Seed crystals of appropriate compound may be prepared, for example, by way of slow evaporation of solvent from a portion of solution of appropriate salt.

Compounds of the invention may be isolated using techniques which are well known to those skilled in the art, for example decanting, filtering or centrifuging.

- 11 -

Compounds may be dried using standard techniques.

Further purification of compounds of the invention may be effected using techniques, which are well known to those skilled in the art. For example impurities may be removed by way of recrystallisation from an appropriate solvent system. Suitable
5 temperatures and times for the recrystallisation depend upon the concentration of the salt in solution, and upon the solvent system that is used.

When compounds of the invention are crystallised, or recrystallised, as described herein, the resultant salt may be in a form which has improved chemical and/or solid state stability, as mentioned hereinbefore.

10 Compounds of the invention have the advantage that they may be more efficacious, be less toxic, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent, produce fewer side effects, be more easily absorbed, and/or have a better pharmacokinetic profile (e.g. higher oral bioavailability and/or lower clearance), than, and/or have other useful pharmacological, physical, or chemical, properties over, compounds known in the prior art.
15 Compounds of the invention may have the further advantage that they may be administered less frequently than compounds known in the prior art.

Compounds of the invention may also have the advantage that they are in a form which provides for improved ease of handling. Further, compounds of the invention have the advantage that they may be produced in forms which may have improved chemical
20 and/or solid state stability (including e.g. due to lower hygroscopicity). Thus, such compounds of the invention may be stable when stored over prolonged periods.

Compounds of the invention may also have the advantage that they may be crystallised in good yields, in a high purity, rapidly, conveniently, and at a low cost.

It will also be understood that the compounds of the present invention may exist in
25 solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms. It is to be understood that the present invention encompasses all such solvated and unsolvated forms.

Methods of preparation

The compounds of the invention may be prepared as outlined below. However, the invention is not limited to these methods.

30 The salts may be prepared by reacting a compound prepared as described in PCT/GB2005/000534 and in the examples section of this application with the appropriate acid, for example methanesulphonic acid, naphthalene-1,5-disulphonic acid, 1,2-

- 12 -

ethanedisulfonic acid, sulphuric acid or hydrochloric acid in an inert solvent, for example butanone at a temperature in the range of 0-100°C and isolating the solid salt. The salt may be isolated by cooling the reaction solution and optionally seeding the solution with the desired product and/or concentrating the solution. Optionally the product may be isolated by adding an antisolvent to a solution of the product in an inert solvent. The solid may be collected by methods known to those skilled in the art for example filtration or centrifugation.

Particularly a molar equivalent of acid with respect to the free base is used for methanesulphonic acid and hydrochloric acid whereas for sulphuric acid, 1,5-naphthalenedisulphonic and 1,2-ethanedisulfonic acid a half a molar equivalent is used with respect to the free base. It will be appreciated that a slight excess of either the basic compound or the acid may be employed. For example with sulphuric acid a ratio of 1 molar equivalents to 0.5 molar equivalents of base may be employed.

The expression "inert solvent" refers to a liquid that dissolves or partially dissolves the free base and/or the acid and/or the product salt but does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner that adversely affects the yield of the desired product.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting one of the following:

- butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester;
- 3,3,3-trifluoro-propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester;
- 3-methyl-butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;

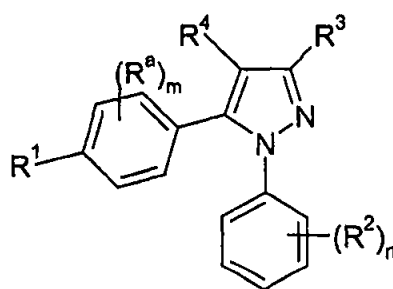
- 13 -

3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 5 carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester propyl ester; and
 pyridine-3-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 with either

- 10 a) a molar equivalent hydrochloric acid or
 b) a molar equivalent methanesulphonic acid or
 c) a half a molar equivalent of sulphuric acid or
 d) a half a molar equivalent of 1,5-naphthalenedisulphonic acid or
 e) a half a molar equivalent of 1,2-ethanedisulfonic acid
 15 in butanone.

It will be understood by those skilled in the art that the molar equivalents used are within the range of experimental error and may include a slight excess of one of the reactants for example plus or minus 10% of the theoretical equivalent weight.

In another aspect the present invention provides a compound of formula I



20

in which

- R^1 represents a) a C_{1-3} alkoxy group substituted by one or more of the following i) fluoro
 ii) a group NR^cR^d in which R^c and R^d independently represent H, a C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxycarbonyl group provided that one of R^c and R^d is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group b) R^1 represents a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or
 25 more of the following i) fluoro ii) a group NR^cR^d in which R^c and R^d independently

- represent H, a C₁₋₆alkyl group or C₁₋₆alkoxycarbonyl group provided that one of R^a and R^d is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group c) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, d) a group R⁵S(O)₂O or R⁵S(O)₂NH in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z e) a group of formula (R⁶)₃Si in which R⁶ represents a C₁₋₆alkyl group which may be the same or different or f) a group of formula R^bO(CO)O in which R^b represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;
- 10 R^a represents halo, a C₁₋₃alkyl group or a C₁₋₃alkoxy group;
m is 0, 1, 2 or 3;
R² represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo
n is 0, 1, 2 or 3;
R³ represents
- 15 a) a group X-Y-NR⁷R⁸
in which X is CO or SO₂,
Y is absent or represents NH optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group;
and R⁷ and R⁸ independently represent :
a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
20 a C₃₋₁₅cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
a (C₃₋₁₅cycloalkyl)C₁₋₃alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups
25 represented by Z;
a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;
a group -(CH₂)_tHet in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally
30 substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₅alkyl group, a

- 15 -

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

or R⁷ represents H and R⁸ is as defined above;

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

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

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

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

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

but excluding 1,1-dimethylethyl [2-[4-[3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-(4-
methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate and 1,1-dimethylethyl [2-[4-
25 [1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrazol-5-
yl]phenoxy]ethyl]carbamate;

in the form of a methanesulphonate salt, a hemi-1,5-naphthalenedisulphonate salt, or a 1,2-
ethanedisulfonic acid salt.

Pharmaceutical preparations

30 The compounds of the invention will normally be administered via the oral,
parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal,
rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of

pharmaceutical preparations comprising the active ingredient or a pharmaceutically acceptable addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

5 Suitable daily doses of the compounds of the invention in the therapeutic treatment of humans are about 0.001-10 mg/kg body weight, preferably 0.01-1 mg/kg body weight.

 Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg,
10 50mg, 100mg and 250mg.

 According to a further aspect of the invention there is also provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

15 Pharmacological properties

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

- 17 -

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

The compounds are also potentially useful for the prevention or treatment of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g., disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

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

respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

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

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

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

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

dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g., disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of immune, cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic chock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricacidemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient

22

subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

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

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

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of the invention to a

- 21 -

2x

patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

10 In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of the invention to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g., disturbed sleep
15 architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of the invention to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of immune, cardiovascular
20 disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic chock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral
25 ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricacidemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin
30 resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and

- 22 -

endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

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

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

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea). The compounds are also potentially useful as agents in treatment of extended abuse, addiction and/or relapse

30

- 23 -

indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms. The compounds may also eliminate the increase in weight that normally accompanies the cessation of smoking.

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

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

In a still further aspect the present invention provides a method of treating obesity, 20 psychiatric disorders such as psychotic disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Parkinson's Disease, Huntington's Chorea 25 and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea), and extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms comprising administering a pharmacologically effective 30 amount of a compound of the invention to a patient in need thereof.

- 24 -

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

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

The compounds of the present invention are suitable for use in treating the above indications in juvenile or adolescent patient populations.

The compounds of the present invention may also be suitable for use in the regulation of bone mass and bone loss and therefore useful in the treatment of osteoporosis and other bone diseases.

Combination Therapy

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

The compounds of the invention may further be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes, sleep apnea, asthma, heart disorders, atherosclerosis, macro and micro vascular diseases, liver steatosis, cancer, joint disorders, and gallbladder disorders. For example, a compound of the present invention may be used in combination with a another therapeutic agent that lowers blood pressure or that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

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

glucosidase inhibitors).

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

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

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

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

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

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:

- a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor;
- a cholesterol absorption antagonist;
- a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor ;

- 26 -

- a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;
a phytosterol compound ;
probucol;
an anti-coagulant;
5 an omega-3 fatty acid ;
another anti-obesity compound for example sibutramine, phentermine, orlistat, bupropion, ephedrine, thyroxine;
an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic
10 blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;
a melanin concentrating hormone (MCH) modulator;
an NPY receptor modulator;
15 an orexin receptor modulator;
a phosphoinositide-dependent protein kinase (PDK) modulator; or
modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, GR, $ERR\alpha$, β , $PPAR\alpha$, β , γ and RORalpha;
a monoamine transmission-modulating agent, for example a selective serotonin reuptake
20 inhibitor (SSRI), a noradrenaline reuptake inhibitor (NARI), a noradrenaline-serotonin reuptake inhibitor (SNRI), a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), a tricyclic antidepressant agent (TCA), a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA);
an antipsychotic agent for example olanzapine and clozapine;
25 a serotonin receptor modulator;
a leptin/leptin receptor modulator;
a ghrelin/ghrelin receptor modulator;
a DPP-IV inhibitor;
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,
30 optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

- 27 -

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous,
5 sequential or separate administration of very low calorie diets (VLCD) or low-calorie diets (LCD).

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment of obesity and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an
10 effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

15 Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of
20 the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

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

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

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

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

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

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a
30 compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds

- 29 -

described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

5 Furthermore, a compound of the invention may also be combined with therapeutic agents that are useful in the treatment of disorders or conditions associated with obesity (such as type II diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and some cancers) and psychiatric and neurological conditions.

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

Pharmacological Activity

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

20 10µg of membranes prepared from cells stably transfected with the CB1 gene were suspended in 200µl of 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA and 100µM GDP. To this was added an EC80 concentration of agonist (CP55940), the required concentration of test compound and 0.1µCi [³⁵S]-GTPγS. The reaction was allowed to proceed at 30°C for 45 min. Samples were then transferred on
25 to GF/B filters using a cell harvester and washed with wash buffer (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). Filters were then covered with scintillant and counted for the amount of [³⁵S]-GTPγS retained by the filter.

Activity is measured in the absence of all ligands (minimum activity) or in the presence of an EC80 concentration of CP55940 (maximum activity). These activities are
30 set as 0% and 100% activity respectively. At various concentrations of novel ligand, activity is calculated as a percentage of the maximum activity and plotted. The data are fitted using the equation $y = A + (B - A) / (1 + ((C/x) ^ UD))$ and the IC50 value determined as the

- 30 -

concentration required to give half maximal inhibition of GTPyS binding under the conditions used.

The compounds of the present invention are active at the CB1 receptor ($IC_{50} < 1$ micromolar). Most preferred compounds have $IC_{50} < 200$ nanomolar.

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

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

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

Examples of the Invention

Abbreviations

AcOH	acetic acid
DCM	dichloromethane
DMF	dimethylformamide

- 31 -

	DEA	diethylamine
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
	DMAP	4-dimethylaminopyridine
	EtOAc	ethyl acetate
5	Et ₃ N	triethylamine
	Ex or EX	Example
	LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
	LiHMDSA	Lithium bis(trimethylsilyl)amide bis(trimethylsilyl)amide
	MEK	Methyl ethyl ketone
10	MeOH	methanol
	MeCN	acetonitrile
	NMM	4-methylmorpholine
	NMP	N-methylpyrrolidone
	rt or RT	room temperature
15	TBTU	O-(Benzotriazole-1-yl)-N,N,N', N'-tertamethyluronium
	TEA	triethylamine
	TFA	Trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran
	t	triplet
20	s	singlet
	d	doublet
	q	quartet
	qvint	quintet
	m	multiplet
25	br	broad
	bs	broad singlet
	dm	doublet of multiplet
	bt	broad triplet
	dd	doublet of doublet

30 General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on either a Micromass ZQ single quadrupole or a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer both equipped with a pneumatically assisted

- 32 -

electrospray interface (LC-MS). ^1H NMR measurements were performed on either a Varian Mercury 300 or a Varian Inova 500, operating at ^1H frequencies of 300 and 500 MHz respectively. Chemical shifts are given in ppm with CDCl_3 as internal standard. CDCl_3 is used as the solvent for NMR unless otherwise stated. Purification was performed

5 on a semipreparative HPLC (High Performance Liquid Chromatography) with a mass triggered fraction collector, Shimadzu QP 8000 single quadrupole mass spectrometer equipped with 19 x 100 mm C8 column. The mobile phase used was, if nothing else is stated, acetonitrile and buffer (0.1 M ammonium acetate:acetonitrile 95:5).

For isolation of isomers, a Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.) column was used.

10 Heptane:ethyl acetate:DEA 95:5:0.1 was used as mobile phase (1 ml/min). Fraction collection was guided using a UV-detector (330 nm).

Typical HPLC-parameters for purity analysis:

HPLC-system: Agilent 1100

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

15 Time of analysis: 15 min

Flow: 1.5 ml/min

Mobilphase: A: water, 5% MeOH

B: MeOH

Temperature: 40 °C

20 Detector: Uv 240nm

Examples

General procedure for salt preparation

The free base (usually 15-30 mg) was dissolved in butanone (for example 0.08 to 0.2 ml usually 0.8-2 ml) and if necessary together with methanol (usually less than 1 ml).

25 The solution was optionally put in an ultrasonic bath (Decon FS200b). Acid (1 molar equivalent (equiv.) HCl or 1 equiv. methanesulphonic acid or 0.5 equiv. naphthalene-1,5-disulphonic acid) or 1 equiv. or 0.5 equiv. sulphuric acid, dissolved in methanol (usually 0.1-0.2 ml), was added. Heptane (usually 0.5-2 ml) was added dropwise and the resulting mixture was left in the ultrasonic bath. The formed solid was collected by filtration and

30 was dried under high vacuum.

- 33 -

The melting points were determined on a Reichert melting point microscope and are uncorrected. It will be appreciated by those skilled in the art that the rate of heating can affect the melting point obtained and that certain salts, for example hydrochloride salts, may dissociate on slow heating so that ultimately the melting point obtained may be that of the free base or that of a mixture of free base and hydrochloride salt. In such cases combustion analysis may be used to confirm the identity of the salt. It will also be appreciated by those skilled in the art that the drying temperature should not be too high, for example greater than 45°C, otherwise decomposition of the salt may occur. Vacuum drying is preferred.

10 The following salts were formed as described in the general procedure by using appropriate acid.

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

Hydrochloride: melting point 106-112°C.

15 Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 160-163 °C.

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

Hydrochloride: melting point 220-223 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 270-274 °C.

20 Mesylate: melting point 218-223 °C.

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

Hydrochloride: melting point: 100-105 °C

Mesylate: melting point 169-174 °C.

25 Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 260-265 °C.

Hydrogen sulphate: melting point 203-207 °C.

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

Hydrochloride: melting point: 104-108 °C.

30 Mesylate: melting point 141-145 °C.

- 34 -

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 271-274 °C.

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

Hydrochloride: melting point: 101-107 °C.

5 Mesylate: melting point 168-173 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point: 159-164 °C.

Hydrogen sulphate: melting point 205-209 °C.

Example 6: 3-Methyl-butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

10 Hydrochloride: melting point: 110-115 °C.

Mesylate: melting point 122-127 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 161-164 °C.

Example 7: 3,3-Dimethyl-butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

15 Hydrochloride: melting point: 112-119 °C.

Mesylate: melting point 160-167 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 276-279 °C.

Example 8: Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

20 Hydrochloride: melting point: 185-189 °C.

Mesylate: melting point 111-114 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 156-161 °C.

Hydrogen sulphate: melting point 203-209 °C.

Example 9: Carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester propyl ester

25 Hydrochloride: melting point: 99-108 °C.

Mesylate: melting point 110-115 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 175-180 °C.

Example 10: Pyridine-3-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

30

- 35 -

Mesylate: melting point 225-227 °C.

Hemi-1,5-naphthalenedisulphonate: melting point 168-172 °C

Preparation of Free Bases

1) Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-

ylcarbamoyl)2H-pyrazol-3-yl]-phenyl ester

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

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

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

1-(4-Benzyloxyphenyl)propan-1-one (4.80 g, 20.0 mmol) was suspended in acetic acid (25 ml) and cooled to 0 °C. Bromine (3.20 g, 20.0 mmol) was added dropwise and the reaction mixture stirred two hours at room temperature at which point the reaction mixture was a clear, yellow solution. After cooling, water (100 ml) was added and the product extracted with ether (2 x 100 ml). The combined organic extracts were washed with water, sodium hydrogen carbonate and brine. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated leaving the title compound as a pale yellow solid (6.17 g, 97%).

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

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.53 g, 23.0 mmol) in 30 ml abs. ethanol. To this solution was added ethyl acetoacetate (3.00 g, 23.0 mmol) at 0 °C. After 30 min. this solution was added to a solution of 1-(4-benzyloxyphenyl)-2-bromopropan-1-one (6.17 g, 19.0 mmol) in ethanol : toluene (30 : 15 ml) and the reaction mixture stirred overnight. Acidic work-up with 1 M HCl, extraction with ethyl acetate (3 x), washing with brine, drying (Na₂SO₄), filtering and evaporation left a crude product purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 95 : 5 – 70 : 30) affording 5.18 g of the title compound as a pale yellow oil.

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

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.19 g, 8.26 mmol) in 20 ml abs. ethanol. To this solution was added 2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-3-oxo-

- 36 -

butyric acid ethyl ester (2.13 g, 6.00 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 min. A previously prepared solution of 2,4-dichlorophenyldiazonium chloride (prepared from 2,4-dichloroaniline (1.19 g, 7.30 mmol) in 3 ml 24% HCl and sodium nitrite (0.52 g, 7.50 mmol) in 3 ml water at 0 °C) was added in 5 portions keeping the temperature below 5 °C. After stirring at room temperature for 2.5 hours water was added, and the product extracted with EtOAc (3 x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was dissolved in ethanol (40 ml) and sodium hydroxide (0.80 g, 20.0 mmol) in 10 ml of water was added. After 2 hours boiling under reflux the reaction mixture was cooled, acidified with HCl and the product extracted with EtOAc (3 x). After washing, drying (Na₂SO₄), filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 70:30 – 50:50) affording 1.84 g (68%) of the title compound as a pale yellow solid.

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

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

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

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

- 37 -

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

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

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

MS m/z 573 (M+Na)

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

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

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.63 (1H, broad s), 7.43 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.85-6.78 (2H, m), 4.05 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.40-2.19 (5H, s and m), 2.15-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m). MS m/z 577 (M+Na). HPLC: 98.4%

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

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide, prepared as in 1, Step F (350 mg, 0.78 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 ml) and triethylamine (0.11 ml, 0.78 mmol) was added. Butanesulfonyl chloride (0.12 g, 0.78 mmol) was added at 0 °C, the cooling bath removed and the reaction stirred at room temperature overnight. Water was added, the product

extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 70 : 30 - 50 : 50) afforded a product that was recrystallised from hexane : EtOAc to give 200 mg (45%) of the title compound as a solid.

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

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

10 **Step A 5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide**

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

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

5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide (215 mg, 0.40 mmol) was dissolved in 20 ml CH₂Cl₂ and cooled to
25 0°C. Boron tribromide (78 µl, 0.80 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. Water (50 ml) was added and the solution extracted with EtOAc (3x50 ml). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2, EtOAc) afforded 180 mg (99%) of the title compound as a white solid.

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

A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid morpholin-4-ylamide (180 mg, 0.40 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ was cooled to 0°C. Triethylamine (56 µl, 0.40 mmol) was added followed by 1-propanesulfonyl chloride (45 µl, 0.40 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2) afforded 82 mg (46%) of the title compound as a white solid.

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

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

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

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

5-(4-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, prepared as in 5, Step E (330 mg, 0.62 mmol) was dissolved in 20 ml CH₂Cl₂ and cooled to 0°C. Boron tribromide (120 µl, 1.24 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water (50 ml) was added and the solution extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:3, EtOAc) afforded 130 mg (47%) of the title compound as a white solid.

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

A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-yl amide, (130 mg, 0.30 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ was cooled to 0°C. Triethylamine (42 µl, 0.30 mmol) was added followed by 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonyl chloride (59 mg, 0.30 mmol), purchased from Manchester Organics (but may also be prepared in an analogous manner to the method described in WO200010968 for 4,4,4-

- 40 -

trifluorobutane-1-sulfonyl chloride), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 7:3, 6:4) afforded 150 mg (82%) of the title compound as a white solid m.p. 160 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7 (1H, broad s), 7.5-7.2 (7H, m), 3.6-3.5 (2H, m), 3.0-2.7 (6H, m), 2.4 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m). MS m/z 628 (M+Na). HPLC: 92.5%.

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

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

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.80 (1H, broad s), 7.50-7.19 (7H, m), 3.40 (2H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.50-2.20 (7H, s and m), 1.92-1.70 (4H, m), 1.57-1.40 (2H, m). MS m/z 641 (M+Na) HPLC: 96.5%

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

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

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

48

- 41 -

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

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

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

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

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

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

- 42 -

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

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

5-(4-Benzyloxy-3,5-difluorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (5.46 g, 11.2 mmol) was suspended in dichloromethane (60 ml) and a few drops of DMF added followed by the addition of oxalyl chloride (4.70 ml, 55.8 mmol). The reaction mixture was boiled under reflux for 1.5 hours. After cooling to room temperature the solvent was removed and the crude acid chloride redissolved in dichloromethane, cooled to 0 °C, Et₃N (3.10 ml, 22.2 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (1.2 ml, 11.2 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. Water was added and the product extracted with dichloromethane (3 x), the combined extracts dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 80 : 20 – 70 : 30) afforded 1.86 g (30%) of the title compound as a yellow solid.

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

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

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

50

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

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.66 (1H, broad s), 7.60-7.24 (4 H, m), 6.97-6.78 (1H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.02-2.80 (4H, m), 2.40 (3 H, s), 2.20-2.00 (2H, m), 1.92-2.72 (4 H, m), 1.60-1.40 (2 H, m), 1.08 (3H, t). MS m/z 609 (M+Na). HPLC: 97.5%.

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

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

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

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

4-(4-Benzyloxyphenyl)-2,4-dioxobutyric acid ethyl ester (27.2 g, as Li salt from previous step) was suspended in ethanol (350 ml) and 2,4-dichlorophenylhydrazine (17.8 g, 83.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was dissolved in acetic acid and the resulting mixture was refluxed for 24 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (1L) and then washed with saturated NaHCO₃ (6x250 ml) and brine (100 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to

give an oil. The oil was purified by flash chromatography (SiO₂, 20% EtOAc in heptane). The product fraction was concentrated under reduced pressure and the remaining material was then further purified by recrystallisation (ethyl acetate/heptane) to give a white solid (19.6, 57% over 2 steps).

5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 4.45 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 8H). MS: 467 (M+1).

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

To a solution of 5-(4-benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (735 mg, 1.57 mmol) and (CH₃)₂S (0.58 ml, 7.86 mmol) in 10 dichloromethane (30 ml) under nitrogen was added BF₃-diethyl etherate (1.0 ml, 7.86 mmol) dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. More (CH₃)₂S (0.58 ml, 7.86 mmol) and BF₃-diethyl etherate (1.0 ml, 7.86 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred for another 3 days. The reaction mixture was 15 diluted with dichloromethane to 80 ml and washed with water (3x30 ml) and brine (40 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid (573 mg, 96%). The crude material was used directly.

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

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

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (510 mg, 1.35 mmol) was suspended in dichloromethane (20 ml) under nitrogen and triethylamine (0.75 ml, 5.4 mmol) was added. The resulting mixture was cooled to 0 °C 25 and 1-propanesulfonyl chloride (0.30 ml, 2.7 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction mixture was then diluted to 40 ml with dichloromethane and then washed with saturated NaHCO₃ (3x20 ml) and brine (20 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give an oil (0.64 g, 98%). The crude material was used as such without further purification.

- 45 -

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

MS: 483 (M+1).

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 1.11 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 1H). MS: 537 (M+1).

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

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

1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-[4-(propane-1-sulfonyloxy)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester, prepared as in 8, **Step D** (597 mg, 1.23 mmol) was dissolved in dichloromethane (15 ml) and bromine (0.06 ml, 1.23 mmol) in dichloromethane (1 ml) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Extra bromine (0.06 ml, 1.23 mmol) was added and the mixture was stirred for another 20 hours.

- 46 -

The reaction mixture was diluted to 80 ml with dichloromethane and was then washed with saturated NaHCO_3 (40 ml), 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (40 ml), saturated NaHCO_3 (2x40 ml) and brine (40 ml). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange oil (0.598, 73%). The crude material was used without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.12 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.2-7.46 (m, 7H). MS: 561

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

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 7.21-7.45 (m, 7H)

MS: 615.

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

Step A Methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride

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

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

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

A solution of 5-[4-benzyloxy]phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic acid, prepared as in 1, Step D (59 mg, 0.130 mmol) in DCM (2 ml) was mixed with a solution of oxalyl chloride (2 ml) in DCM (20 ml). One drop of DMF was added and the reaction continued at room temperature in the dark for 1 hour. The solvent was evaporated, DCM (2 ml) was added and the acid chloride mixture added to a mixture of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride (23 mg, 0.130 mmol) in DCM (2

- 47 -

ml) and K_2CO_3 (aq, 10 wt%, 2 ml). The reaction was continued at room temperature for 3 hours. The phases were separated and the organic phase washed with water and dried over $MgSO_4$ to give the product (71 mg, 94 %).

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

MS m/z 578, 580, 582 ($M+H$)⁺.

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

10 Boron trifluoride etherate (156 μ l, 1.23 mmol) was added to a mixture of methyl 1-({[5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl}amino)cyclopentanecarboxylate (51 mg, 0.088 mmol) and dimethyl sulfide (90 μ l, 1.23 mmol) in DCM (2 ml). The reaction was continued at room temperature in the dark for 46 hours. Water and DCM were added, the phases separated and the organic phase
15 washed with water and dried over $MgSO_4$ (39 mg, 90%).

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

MS m/z 488, 490, 492 ($M+H$)⁺.

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

20 TEA (100 μ l) and then 1-propanesulfonyl chloride (30 μ l, 0.268 mmol) were added to a mixture of methyl 1-({[1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl}amino)cyclopentanecarboxylate (39 mg, 0.080 mmol) in dry DCM (1.5 ml) at $-78^\circ C$. The reaction was continued at $-78^\circ C$ under $N_2(g)$ for 1.5 hours. Water and DCM
25 were added and the temperature was raised to room temperature. The phases were separated and the organic phase washed with water and dried over $MgSO_4$. The product was purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at about 88% acetonitrile) to give the product as an almost white powder (17 mg, 35%).

30 1H NMR (399.964 MHz) δ 7.45-7.39 (br, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

- 48 -

HRMS Calcd for $[C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_6S+H]^+$: 594.123. Found: 594.121.

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

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

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

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.71-7.18 (8H, m), 4.24 (2H, t), 2.93 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.78 (6H, m), 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, t)

MS m/z 553 (M+Na)

HPLC: 94.15%

12) 4-[1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl]phenyl thiophene-2-sulfonate

Thiophene-2-sulfonyl chloride (433 mg, 2.37 mmol) in DCM (2.5 ml) was added to a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide prepared as in 1, Step F (200 mg, 0.45 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in DCM (2.5 ml) at -78°C, under $N_2(g)$. The reaction was continued at -78°C for 2 hours and then at room temperature for 19 hours. Water was added and the phases were separated. The organic phase was washed with water and dried over $MgSO_4$. The product was further purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an almost white powder (158 mg, 60%).

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

HRMS Calcd for $[C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_4S_2+H]^+$: 591.069. Found: 591.067.

13) 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate

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

- 5 A suspension of pyridine-3-sulfonyl chloride (144 mg, 0.67 mmol) in DCM (10 ml) was added to a mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide, prepared as Ex 1, Step F (200 mg, 0.45 mmol) and TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) in DCM (2.5 ml) at -78°C, under N₂(g). The reaction was continued at -78°C for 1.5 hours and then at room temperature for 30 minutes. Water was added and the
- 10 phases were separated. The organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. The product was further purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate, product came at 42% ethyl acetate) to give the title compound as a powder (216 mg, 82%).
- ¹H NMR (399.964 MHz) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H),
- 15 2.88-2.78 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H).
HRMS Calcd for [C₂₇H₂₅Cl₂N₅O₄S+H]⁺: 586.108. Found: 586.111.

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

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

- 20 Di-tert-butyl dicarbonate (3.19 g, 14.6 mmol) in THF (10 ml) was added to 2-(ethylamino)ethanol (1.00 g, 11.2 mmol) and reacted at room temperature for 3 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure to give the crude product (2.28 g).
- ¹H NMR (499.961 MHz) δ 3.71-3.65 (br, 2H), 3.55-3.35 (br, 1H), 3.35-3.30 (br, 2H), 3.30-3.20 (br, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.07 (t, 3H).
- 25 **Step B: tert-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate**
- 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide, prepared as **1**, Step F (151.6 mg, 0.34 mmol) and tert-butyl ethyl(2-hydroxyethyl)carbamate (408.6 mg, 1.73 mmol) were mixed in toluene (1ml) and reacted
- 30 repeatedly in a single node microwave oven at 180°C. The total reaction time was 2 hours. Cyanomethylenetri-N-butylphosphorane was added before each heating (total amount 925 mg, 3.83 mmol). The solvent was then evaporated and the product purified by preparatory

- 50 -

HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) and flash chromatography (SiO₂, toluene:ethylacetate, product came at 30% ethyl acetate) to give an almost white powder (125 mg, 60%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 4.05-3.95 (br, 2H), 3.55-3.45 (br, 2H), 3.35-3.25 (br, 2H), 2.86-2.78 (br, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.08 (t, 3H). MS *m/z* 616, 618, 620 (M+H)⁺.

15) 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate

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

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

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

16) 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-pyrazol-5-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate

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

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

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

5 **17) 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-[4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]phenyl]-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide**

2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (60 mg, 0.33 mmol), 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-pyrazole-3-carboxamide prepared as in 1, step F (100 mg, 0.22 mmol) and potassium carbonate (150 mg, 1.09 mmol) were refluxed in acetonitrile (25 ml) for 15 hours. The solvent was evaporated, water and DCM were added, the phases separated and the organic phase washed with water and dried (MgSO₄). The product was further purified by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile, product came at 100% acetonitrile) to give an almost white powder (60 mg, 49%).

15 ¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.80-7.50 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96-3.78 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (q, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₇H₃₀Cl₂N₄O₄+H]⁺: 545.172. Found: 545.172.

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

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

A solution of sodium ethoxide was generated from sodium metal (0.18 g, 7.89 mmol) in 20 ml abs. ethanol. To this solution was added 2-acetyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-butyrac acid ethyl ester (1.73 g, 5.92 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 min. A previously prepared solution of 2,4-dichloro-3-fluorodiazonium chloride (prepared from 2,4-dichloro-3-fluoroaniline (1.30 g, 7.22 mmol) in 3 ml 24% HCl and sodium nitrite (0.51 g, 7.39 mmol) in 3.5 ml water at 0 °C) was added in 5 portions keeping the temperature below 5 °C. After stirring at room temperature for 2.5 hours water was added, the product extracted with EtOAc (3 x). The combined organic extracts was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was dissolved in ethanol (40 ml) and sodium hydroxide (1.00 g, 25.0 mmol) in 5 ml of water was added. After 2 hours boiling

under reflux the reaction mixture was cooled, acidified with HCl and the product extracted with EtOAc (3 x). After washing, drying (Na₂SO₄), filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (hexane : EtOAc 70:30 – 50:50) affording 1.37 g (31%) of the title compound as a light brown solid.

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

1-(2,4-Dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1.37 g, 3.43 mmol) was suspended in dichloromethane (20 ml) and a few drops of DMF added followed by the addition of oxalylchloride (0.87 g, 6.86 mmol). The reaction mixture was refluxed for two hours. After cooling to room temperature the solvent was removed and the crude acid chloride redissolved in dichloromethane (20 ml), cooled to 0 °C, Et₃N (0.96 ml, 6.94 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (0.37 ml, 3.62 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. Water was added and the product extracted with dichloromethane (3x), the combined extracts dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 50 : 50) afforded 0.79 g (48%) of the title compound as a light brown solid.

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

20 1-(2,4-Dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (0.79 g, 1.66 mmol) was dissolved in 40 ml of dichloromethane at 0 °C. Boron tribromide (0.32 ml, 3.31 mmol) was added, the cooling bath was removed and stirring continued for 2 hrs at room temperature before pouring it onto ice-water and extracting with DCM (x3). The combined extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (EtOAc) afforded 0.36 g (47%) of the title compound as a colorless solid.

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

To a solution of 1-(2,4-dichloro-3-fluoro-phenyl)-5-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (0.36 g, 0.78 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added triethylamine (0.22 ml, 1.56 mmol) and the reaction mixture cooled to 0 °C. 1-Propanesulfonylchloride (0.22 g, 1.56 mmol) was added, the cooling bath removed

and the reaction mixture stirred at rt for 2 hrs. Water was added, the product extracted with DCM (x2), the combined organic extracts washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc gradient) afforded 100 mg (23%) of the title compound as a colorless solid. HPLC 80% purity. Preparative HPLC afforded 40 mg of the title compound.

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

MS: 591 (M+Na). HPLC: 97.1%

19) 5-Chlorothiophene-2-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester

1-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, prepared as in 1, Step F (100 mg, 0.22 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (3 ml) under nitrogen atmosphere and triethyl amine (0.09 ml) was added. 5-Chlorothiophene-2-sulfonyl chloride (0.54 mg, 0.24 mmol), dissolved in dry dichloromethane (2 ml), was then added. The reaction mixture was stirred over the weekend at room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane to 20 ml and was then washed with water (2x5 ml) and brine (5 ml). The organic layer was concentrated under reduced pressure to give an oil. The crude material was purified by reverse phase HPLC, Kromasil C8, 5-100% MeCN in water with 0.1M ammonium acetate.

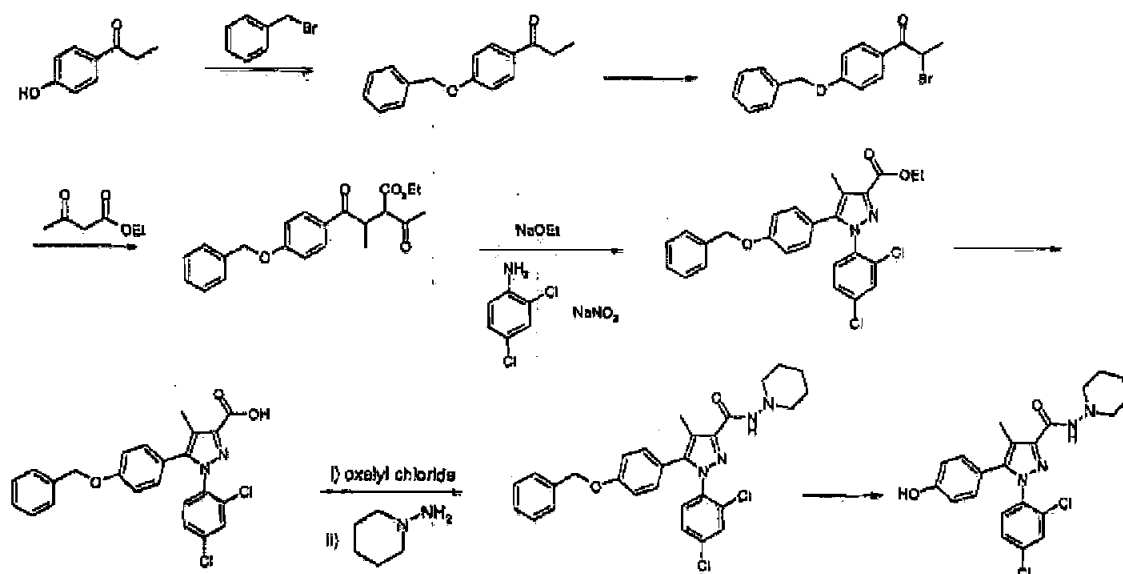
The product fraction was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane and washed with water and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a yellow solid.

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

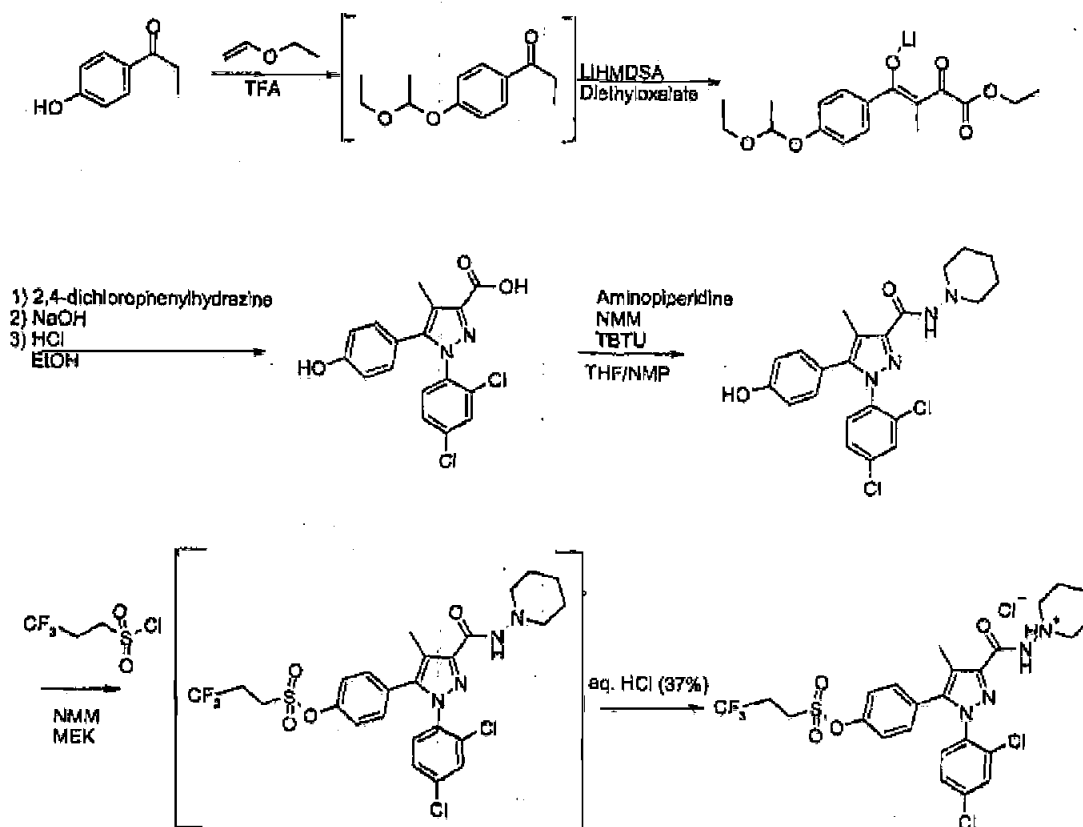
MS: 625 (M+1). HPLC: >99% purity.

GENERAL METHOD OF SYNTHESIS OF FREE BASES

Method A



Method B



Claims

1. A compound selected from:
 - butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
 - 5 2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 - 1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-1*H*-pyrazole-3-
 - carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-
 - ylcarbamoyl)2*H*-pyrazol-3-yl]-phenyl ester;
 - 10 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-
 - 2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 - 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-
 - ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 - 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-
 - 15 ylcarmoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 - propane-1-sulfonic acid-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
 - 2*H*-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester;
 - propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-
 - pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 - 20 propane-1-sulfonic acid 4-[4-bromo-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
 - 2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
 - methyl 1-[[[(1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-{4[(propylsulfonyl)oxy]phenyl)-1*H*-
 - pyrazol-3-yl)carbonyl]amino}cyclopentanecarboxylate;
 - carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidine-1-ylcarbamoyl)-2*H*-
 - 25 pyrazol-3-yl]-phenyl ester propyl ester;
 - 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-
 - yl}phenyl thiophene-2-sulfonate;
 - 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-
 - yl}phenyl pyridine-3-sulfonate;
 - 30 *tert*-butyl [2-(4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-
 - pyrazol-5-yl}phenoxy)ethyl]ethylcarbamate;

- 56 -

- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;
- 4-{1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate;
- 5 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]phenyl}-4-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichloro-3-fluorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester; and
- 5-chlorothiophene-2-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester;
- 10 in the form of a methanesulphonate salt, a hemi-1,5-naphthalenedisulphonate salt, a 1,2-ethanedisulfonic acid salt, a hydrochloride salt or a hydrogen sulphate salt but excluding pyridine-3-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride.
- 15
2. One or more of the following:
- butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 20 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 25 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(morpholin-4-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride
- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate
- 30 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;

- 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrogen sulphate;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester hydrochloride;
- 5 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester mesylate;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-2,6-difluorophenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- 10 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
- 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 15 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrogen sulphate;
- 3-methylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- 3-methylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
- 20 3-methylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- 3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- 25 3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;
- 3,3-dimethylbutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;
- propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester hydrochloride;
- 30 propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester mesylate;

- 58 -

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

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

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

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

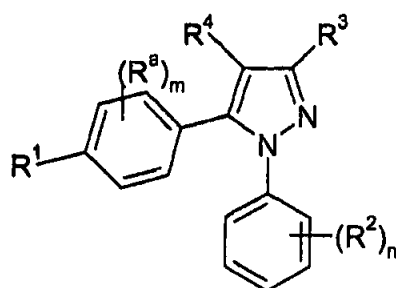
10 carbonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl ester propyl ester hemi-1,5-naphthalenedisulphonate;

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

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

15

3. A compound of formula I



I

in which

- R¹ represents a) a C₁₋₃alkoxy group substituted by one or more of the following i) fluoro
 20 ii) a group NR^cR^d in which R^c and R^d independently represent H, a C₁₋₆alkyl group or C₁₋₆alkoxycarbonyl group provided that one of R^c and R^d is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group b) R¹ represents a C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more of the following i) fluoro ii) a group NR^cR^d in which R^c and R^d independently represent H, a C₁₋₆alkyl group or C₁₋₆alkoxycarbonyl group provided that one of R^c and R^d
 25 is other than H or iii) a 1,3-dioxolan-2-yl group c) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups

- represented by Z, d) a group $R^5S(O)_2O$ or $R^5S(O)_2NH$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z e) a group of formula $(R^6)_3Si$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same or different or f) a group of formula $R^bO(CO)O$ in which R^b represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;
- R^a represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group;
- m is 0, 1, 2 or 3;
- R^2 represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo
- n is 0, 1, 2 or 3;
- R^3 represents
- a) a group $X-Y-NR^7R^8$
- in which X is CO or SO_2 ,
- Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group;
- and R^7 and R^8 independently represent :
- a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
- a C_{3-15} cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
- a $(C_{3-15}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;
- a group $-(CH_2)_r(phenyl)_s$ in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups represented by Z;
- a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;
- a group $-(CH_2)_tHet$ in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-5} alkyl group, a C_{1-5} alkoxy group or halo wherein the alkyl and alkoxy group are optionally independently substituted by one or more fluoro;
- or R^7 represents H and R^8 is as defined above;

67

- 60 -

or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups,
 5 hydroxy, fluoro or benzyl;
 or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z;
 R⁴ represents H, halo, hydroxy, cyano, a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group or a C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which
 10 groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;
 Z represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy,
 15 cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl and acetyl; and
 W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, a C₁₋₆alkoxycarbonyl group or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperdinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl;
 20 but excluding 1,1-dimethylethyl [2-[4-[3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate and 1,1-dimethylethyl [2-[4-[1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenoxy]ethyl]carbamate;
 in the form of a methanesulphonate salt, a hemi-1,5-naphthalenedisulphonate salt, or a 1,2-
 25 ethanedisulfonic acid salt.

4. A compound as claimed in any one of claims 1 to 3 for use as a medicament.
5. A pharmaceutical formulation comprising a compound as claimed in any one of
 30 claims 1 to 3 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

6. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy and related conditions, and neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems, and extended abuse, addiction and/or relapse indications.
- 10
7. A method of treating obesity, psychiatric disorders, psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy and related conditions, neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal system, and extended abuse, addiction and/or relapse indications, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 to a patient in need thereof.
- 15
- 20
8. A compound as defined in as claimed as claimed in any one of claims 1 to 3 for use in the treatment of obesity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/002990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D401/14 A61K31/415 A61P3/04

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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2005/080343 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; CHENG LEIFENG [SE]; LIND) 1 September 2005 (2005-09-01) cited in the application page 1, line 4 - page 1, line 7; claims; examples 13,15	1-8
A	WO 2004/052864 A (PFIZER PROD INC [US]; DOW ROBERT LEE [US]; HAMMOND MARLYS [US]) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application page 1, line 7 - page 1, line 12; claims 1-12; examples 1-7	1-8

☒ 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 but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

16 November 2006

Date of mailing of the international search report

01/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schmid, Arnold

70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/002990

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/050632 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; SHIRAI FUMIYUKI [JP]; AZAMI HIDENORI) 17 June 2004 (2004-06-17) cited in the application page 2, line 13 - page 2, line 20; claims 1-4,6,7; examples 1-664 -----	1-5,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/002990

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/002990

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005080343 A2	01-09-2005	AR 047683 A1	01-02-2006
		AU 2005214130 A1	01-09-2005
		CA 2555331 A1	01-09-2005
		EP 1718617 A2	08-11-2006
WO 2004052864 A	24-06-2004	AU 2003286315 A1	30-06-2004
		BR 0317096 A	25-10-2005
		CA 2505887 A1	24-06-2004
		EP 1572662 A1	14-09-2005
		JP 2006514942 T	18-05-2006
		MX PA05005814 A	18-08-2005
WO 2004050632 A	17-06-2004	BR 0316332 A	27-09-2005
		CA 2505945 A1	17-06-2004
		EP 1567503 A1	31-08-2005
		JP 2006514095 T	27-04-2006
		KR 20050083761 A	26-08-2005
		MX PA05005742 A	16-08-2005
		US 2004116475 A1	17-06-2004

27

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual Oficina Internacional			
(43) Fecha de Publicación Internacional Febrero 22, 2007 (22.02.2007)		PCT	
		(10) Número de Publicación Internacional WO 2007/020388 A1	
(51)	Clasificación Internacional de Patente: C07D 401/12 (2006.01), A61K 31/415 (2006.01), A61P 3/04 (2006.01), C07D 401/14 (2006.01)	(74)	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; Astrazeneca Ab, S-SE-151 85 Södertälje (SE).
(21)	Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2006/002990	(81)	Estados Designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones nacionales disponibles): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(22)	Fecha de Presentación Internacional: Agosto 9, 2006 (09.08.2006)	(84)	Estados Designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones regionales disponibles): (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).
(25)	Idioma de la Presentación: Inglés	Publicada: - con informe de búsqueda internacional	
(26)	Idioma de Publicación: Inglés	Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT	
(30)	Datos de la Prioridad: 0516661.6 Agosto 13, 2005 13.08.2005 GB		
(71)	Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC únicamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 185 Södertälje (SE)		
(71)	Solicitante: (únicamente para MG) ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stranhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB)		
(72)	Inventores e		
(75)	Inventores/Solicitantes (Únicamente para USA) : AHLQVIST, Matti [SE/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). CHENG, Leifeng [GB/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). LUNDQVIST, Robert [SE/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE) SÖRENSEN, Henrik [DK/SE]; Astrazeneca R & d Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE)		

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

(57) Extracto: Sales de 1,5-diarilpirazol-3-carboxamidas y procesos para preparar los citados compuestos, su uso en el tratamiento de la obesidad, de desórdenes psiquiátricos y neurológicos, con métodos para su uso terapéutico y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2007/020388 A1

DERIVADOS DE PIRAZOL COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

Campo de la invención

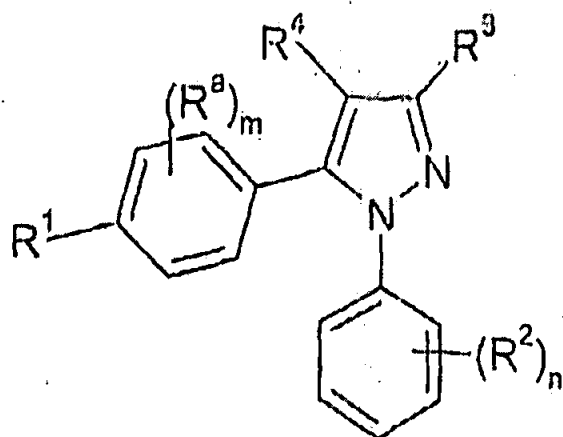
La presente invención se relaciona con ciertas sales de 1,5-diarilpirazol-3-carboxamidas, con procesos para preparar los citados compuestos, para su uso en el tratamiento de la obesidad, de desórdenes siquiátricos y neurológicos, con métodos para su uso terapéutico y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Se sabe que ciertos moduladores de CB₁ (conocidos como antagonistas o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de la obesidad, de desórdenes siquiátricos y neurológicos (WO01/70700 EP 658,546 y EP 656,354). Sin embargo, existe la necesidad de moduladores de CB₁ con unas propiedades físico-químicas y/o propiedades de la DMPK y/o propiedades farmacodinámicas mejoradas. Los pirazoles que poseen una actividad antiinflamatoria se divulgan en WO95/15316, WO96/38418, WO97/11704, WO99/64415, EP 418 845 y WO2004050632. WO2004050632 divulga 1,1 - dimetiletil [2-[4-[3-[(etilmetilamino)carbonil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]carbamato, 5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-N-etil-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-[[5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carbonil]piperidina y 1,1-dimetiletil [2-[4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]-carbamato. Todos los compuestos ejemplificados en WO2004050632 y las sales de los mismos se excluyen del ámbito de las reivindicaciones del compuesto de la presente invención.

En US 5,624,941, WO01/29007, WO2004/052864, WO03/020217, US 2004/0119972, Journal of Medicinal Chemistry, 46(4), 642-645 2003, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(10), 2393-2396 2004, Biochemical Pharmacology, 60(9), 1315-1323 2000, Journal of Medicinal Chemistry, 42(4), 769-776 1999 y en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2003199536 se divulga que los derivados de 1,5-diarilpirazol-3-carboxamida tienen una actividad moduladora de CB₁.

La solicitud de PCT co-pendiente No. PCT/GB2005/000534 divulga compuestos de fórmula A



A

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

R^1 representa a) un grupo C_{1-3} alcoxi sustituido por uno o varios de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d independientemente representan H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d no sea H o iii) un grupo 1,3-dioxolano-2-ilo; b) R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido opcionalmente por uno o varios de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d independientemente representan H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d no sea H o iii) un grupo 1,3-dioxolano-2-ilo; c) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 o 3 y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por Z; d) un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ o $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por Z; e) un grupo de fórmula $(R^6)_3\text{Si}-$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo que puede ser el mismo u otro o f) un grupo de fórmula $R^b\text{O}(\text{CO})\text{O}$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios fluoro;

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

m es 0, 1, 2 o 3;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

R^3 representa

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

en el cual X es CO o SO_2 ,

Y no está presente o representa NH sustituido opcionalmente por un grupo C_{1-3} alquilo;

y R^7 y R^8 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W; un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W;

un grupo $(C_{3-15}$ cicloalquilo) C_{1-13} alquilenos sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W; un grupo $-(CH_2)_r(fenil)_s$ donde r es 0, 1, 2, 3 o 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 o 2 y los grupos fenilo opcionalmente se sustituyen independientemente por uno, dos o tres grupos representados por Z;

un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros conteniendo un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo;

un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 o 4, y la cadena de alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido opcionalmente por uno, dos o tres grupos seleccionados entre un grupo C_{1-5} alquilo, un grupo C_{1-5} alcoxi o halo donde el grupo alquilo y alcoxi opcionalmente se sustituyen independientemente por uno o varios fluoros;

o R^7 representa H y R^8 es como se define arriba;

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

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

R⁴ representa H, halo, hidroxilo, ciano, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi o un grupo C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilenos que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de estos grupos se sustituye opcionalmente por uno o varios fluoros o cianos;

Z representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquil carbamoilo y acetilo; y

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo o una amina heterocíclica seleccionada entre morfolinilo, pirrolidinilo, piperdinilo o piperazinilo donde la amina heterocíclica se sustituye opcionalmente por un grupo C₁₋₃alquilo o hidroxilo;

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

En términos generales las sales se mencionan en el PCT/GB2005/000534 de la siguiente manera: "Sal farmacéuticamente aceptable", cuando estas sales son posibles, incluye las sales de adición de ácido y de bases farmacéuticamente aceptables. Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula A es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula A que es lo suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico como ácido clorhídrico, hidrobórico, azufreico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o por ejemplo una sal de un compuesto de Fórmula A que es suficientemente ácida, por ejemplo un alcali o una sal alcalina de metal térreo como sal de sodio, calcio o magnesio, o una sal de

amonio o una sal con una base orgánica como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Únicamente se divulgan dos sales de los compuestos de fórmula A en el PCT/GB2005/000534. Estas son: 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil piridina-3-clorhidrato de sulfonato y 1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(etilamino)etoxi]fenil}-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida dihidrocloruro, ambas excluidas de las reivindicaciones de la presente invención.

Ya se han encontrado otras sales con unas propiedades adecuadas para la formulación farmacéutica.

En la formulación de las composiciones del fármaco, es importante que la forma de la sustancia del fármaco sea tal que se pueda manejar y procesar de forma cómoda. Esto es importante, no solo desde la perspectiva de obtener un proceso de manufactura comercialmente viable sino también desde el punto de vista de la futura manufactura de formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo.

Además, en la manufactura de las composiciones del fármaco, es importante brindar un perfil de concentración en plasma del fármaco fiable, reproducible y constante después de su administración a un paciente.

La estabilidad química y la vida útil de los ingredientes activos también son factores muy importantes. La sustancia del fármaco y las composiciones que lo contienen preferiblemente se deben poder almacenar efectivamente durante unos periodos de tiempo considerables, sin que las características físico-químicas de los componentes activos muestren un cambio significativo (por ejemplo su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Adicionalmente, también es importante poder ofrecer el fármaco en la forma químico más pura.

Una persona con destreza apreciará que, típicamente, si se puede obtener un fármaco de una manera estable, como en una forma cristalina estable, se pueden disponer unas ventajas en términos de facilidad de manejo, facilidad de preparación de unas formulaciones farmacéuticamente adecuadas y un perfil de solubilidad más fiable.

7

Descripción de la invención

La presente invención dispone un compuesto seleccionado entre:

butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

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

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

4,4,4-trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

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

ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster propil éster;

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

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

tert-butil [2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il} fenoxi)etil]etilcarbamato;

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

80

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il} fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato;
1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(1,3-dioxolano-2-il)etoxi]fenil}-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster; y
5-clorotiofeno-2-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;
en forma de una sal de metanosulfonato (sal de mesilatos), una sal hemi-1,5-naftalenodisulfonato, una sal 1,2 de ácido etanodisulfónico, una sal de clorhidrato o una sal de sulfato de hidrógeno pero excluyendo 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il} fenil piridina-3-clorhidrato de sulfonato.

En un aspecto particular, la presente invención dispone uno o varios de los siguientes:

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

butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

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

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

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

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

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

4,4,4-trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

4,4,4-trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de sulfato de hidrógeno;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-hidrocloreto de éster difluorofenilo;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-mesilato de éster difluorofenilo;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;
3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;
3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de sulfato de hidrógeno;
3-metilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;
3-metilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;
3-metilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;
3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;
3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster de sulfato de hidrógeno;

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

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

ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster propil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

piridina-3 -ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;

piridina-3 -ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato.

Se entenderá que la presente invención incluye una o cualquier combinación de más de una de las sales descritas arriba.

Hemos encontrado que ciertos los compuestos de la invención tienen la ventaja que se pueden preparar en forma cristalina.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la invención sustancialmente en forma cristalina.

Aunque hemos encontrado que es posible producir los compuestos de la invención, en formas que sean cristalinas por encima de un 80%, "sustancialmente cristalina" incluye mayor a 20%, preferiblemente mayor a 30%, y más preferiblemente mayor a 40% (por ejemplo mayor a cualquiera de 50, 60, 70, 80 o 90%) de cristalinidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se dispone un compuesto de la invención en forma parcialmente cristalina. Cuando decimos "parcialmente cristalina" incluimos 5% o entre 5% y 20% de cristalinidad.

Una persona con destreza puede determinar el grado (%) de cristalinidad empleando una difracción en polvo de rayos X (XRPD). También se pueden utilizar otras técnicas como la NMR de estado sólido, la FT-IR, la

espectroscopia de Raman, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la microcalorimetría.

Los compuestos de la invención, y particularmente los compuestos cristalinos de la invención, pueden tener una estabilidad mejorada cuando se comparan con los compuestos divulgados en el PCT/GB2005/000534.

El término "estabilidad" como se define en la presente incluye la estabilidad química y la estabilidad del estado sólido.

Cuando decimos "estabilidad química", incluimos que puede ser posible almacenar los compuestos de la invención de manera aislada o en forma de una formulación donde se dispone en una mezcla con excipientes, diluyentes o potenciadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en forma de dosis oral, como un comprimido, una cápsula, etc.), bajo condiciones normales de almacenamiento con un nivel de degradación o descomposición química insignificante.

Cuando decimos "estabilidad del estado sólido", incluimos que puede ser posible almacenar los compuestos de la invención en una forma sólida aislada o en forma de una formulación sólida en la cual se dispone una mezcla con excipientes, diluyentes o potenciadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en forma de dosis oral, como un comprimido, una cápsula, etc.), bajo condiciones normales de almacenamiento, con un nivel insignificante de transformación del estado sólido (por ejemplo cristalización, recristalización, fase de transición del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

Ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" incluyen temperaturas de entre menos 80 y más 50°C (preferiblemente entre 0 y 40°C y más preferiblemente temperaturas ambiente, como de 15 a 30°C), presiones de entre 0.1 y 2 bars (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre 5 y 95% (preferiblemente de 10 a 60%), y/o exposición a 460 lux de luz UV/visible, durante periodos prolongados (es decir mayor o igual a seis meses). Bajos estas condiciones, se puede encontrar que los compuestos de la invención están químicamente degradados/descompuestos o su estado sólido transformado, según lo apropiado, en menos de 15%, más preferiblemente menos de 10%, y especialmente menos de 5%. Una persona

con destreza apreciará que los límites superiores e inferiores descritos arriba de temperatura, presión y humedad relativa representan extremos de las condiciones normales de almacenamiento y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante condiciones de almacenamiento normales (por ejemplo a una temperatura de 50°C y una presión de 0.1 bar).

Puede ser posible cristalizar las sales de los compuestos de la presente invención con o sin la presencia de un sistema de solvente (por ejemplo la cristalización puede por la fusión, bajo condiciones súper críticas o se puede alcanzar mediante la sublimación). Sin embargo, es preferible que la cristalización sea el resultado de un sistema de solventes apropiado.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone un proceso para la preparación de un compuesto cristalino de la invención que comprende cristalizar un compuesto de la invención de un sistema de solventes apropiado.

Las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización dependen de la sal que se va a cristalizar, de la concentración de esa sal en solución y del sistema de solventes que se utiliza.

Igualmente se puede iniciar y/o efectuar la cristalización mediante unas técnicas estándar, por ejemplo con o sin la siembra de cristales del compuesto cristalino apropiado de la invención.

Fácilmente se pueden caracterizar diferentes formas cristalinas de los compuestos de la invención utilizando métodos de Difracción en polvo de rayos X (XRPD), por ejemplo como se describe en la presente abajo.

Con el fin de asegurar la preparación de una forma cristalina en particular en ausencia de otras formas cristalinas, las cristalizaciones preferiblemente se realizan mediante la siembra con núcleos y/o con cristales de siembra de la forma cristalina deseada, sustancialmente en ausencia completa de núcleos y/o cristales de siembra de otras formas cristalinas. Se pueden preparar cristales de siembra de compuestos apropiados, por ejemplo, mediante una evaporación lenta del solvente de una porción de una solución de la sal apropiada.

Los compuestos de la invención se pueden aislar empleando unas técnicas muy conocidas por aquellos con destreza en el arte, por ejemplo mediante decantación, filtrado o centrifugado.

Los compuestos se pueden secar utilizando unas técnicas estándar.

Se puede efectuar una purificación posterior de los compuestos de la invención empleando unas técnicas muy conocidas por aquellos con destreza en el arte. Por ejemplo se pueden retirar las impurezas mediante la recrystalización de un sistema de solvente apropiado. Unas temperaturas y unos tiempos apropiados para la recrystalización dependen de la concentración de la sal en solución y del sistema de solventes empleado.

Cuando los compuestos de la invención se cristalizan, o se recrystalizan como se describe en la presente, la sal resultante puede ser en una forma que la estabilidad química y/o del estado sólido sea mayor, como se mencionó arriba.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, que actúen durante un periodo mayor, que el rango de actividad sea mayor, que sean más potentes, que produzcan menos efectos colaterales, que se absorban con mayor facilidad y/o que el perfil farmacocinético sea mejor (por ejemplo una mayor biodisponibilidad oral y/o menor depuración), que, y/o posean otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles frente a otros compuestos conocidos en el arte previo. Los compuestos de la invención pueden tener otra ventaja en que se pueden administrar con menor frecuencia que los compuestos conocidos en el arte previo.

Otra ventaja de los compuestos de la invención es que vienen en una forma que dispone una mayor facilidad de manejo. Además, los compuestos de la invención tienen la ventaja que se pueden producir en formas que pueden tener un estado de estabilidad química y/o sólida mejor (incluyendo por ejemplo debido a su menor higroscopicidad). Por lo tanto los citados compuestos de la invención pueden ser estables cuando se almacenan durante periodos de tiempo prolongados.

Otra ventaja de los compuestos de la invención es que se pueden cristalizar produciendo buenos rendimientos, con gran pureza, de manera rápida, de forma cómoda y a bajo costo.

También se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, por ejemplo hidratados, al igual que no

solvatada. Se deberá entender que la presente invención abarca todas estas formas solvatadas y no solvatadas.

Métodos de preparación

Los compuestos de la invención se pueden preparar como se describe abajo. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos.

Las sales se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto preparado como se describe en el PCT/GB2005/000534 y en la sección de ejemplos de esta solicitud con el ácido apropiado, por ejemplo ácido metanosulfónico, naftaleno-1,5-ácido disulfónico, 1,2- ácido etanodisulfónico, ácido azufreico o ácido clorhídrico en un solvente inerte, por ejemplo butanona a una temperatura en el rango de 0-100°C y aislando la sal sólida. La sal se puede aislar enfriando la solución de la reacción y opcionalmente sembrando la solución con el producto deseado y/o concentrando la solución. Opcionalmente el producto se puede aislar agregando un antisolvente a una solución del producto en un solvente inerte. El sólido se puede recolectar mediante unos métodos conocidos por aquellos con destreza en el arte, por ejemplo mediante filtración o centrifugado.

Particularmente se emplea un equivalente molar del ácido con respecto a la base libre para el ácido metanosulfónico y el ácido clorhídrico mientras que para el ácido azufreico, 1,5-naftalenodisulfónico y 1,2-ácido etanodisulfónico se utiliza medio equivalente molar con respecto a la base libre. Se apreciará que se puede utilizar un leve exceso del compuesto básico o del ácido. Por ejemplo con el ácido azufreico se puede utilizar una relación de 1 equivalente molar a 0.5 equivalentes molares de la base.

La expresión "solvente inerte" hace referencia a un líquido que disuelve o que disuelve parcialmente la base libre y/o el ácido y/o la sal del producto, pero no reacciona con los materiales de partida, con los reactivos, los intermedios o los productos en forma tal que afecten adversamente el rendimiento del producto deseado.

En otro aspecto, la presente invención dispone el compuesto que se puede obtener mediante la reacción de uno de los siguientes:

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

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

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

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster;

3,3,3-trifluoro-propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidina-1 -ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

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

3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster; propano-1-ácido

sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

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

y piridina-3-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

bien sea con

a) un equivalente molar de ácido clorhídrico o

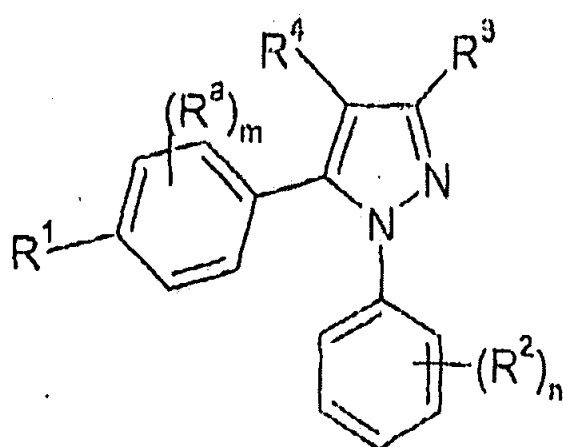
b) un equivalente molar de ácido metanosulfónico o

c) medio equivalente molar de ácido azufreico o

d) medio equivalente molar de 1,5-naftalenoácido disulfónico o

e) medio equivalente molar de 1,2-ácido etanodisulfónico en butanona.

Aquellos con destreza en el arte entenderán que los equivalentes molares empleados se encuentran dentro del rango del error experimental error y pueden incluir un leve exceso de uno de los reactivos, por ejemplo más o menos 10% del peso equivalente teórico. En otro aspecto, la presente invención dispone un compuesto de fórmula I



I

donde

R¹ representa a) un grupo C₁₋₃alcoxi sustituido por uno o varios de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d independientemente representan H, un grupo C₁₋₆alquilo o un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d no es H o iii) un grupo 1,3-dioxolano-2-ilo; b) R¹ representa un grupo C₄₋₆alcoxi sustituido opcionalmente por uno o varios de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d independientemente representan H, un grupo C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d no es H o iii) un grupo 1,3-dioxolano-2-ilo; c) un grupo de fórmula fenil(CH₂)_pO- en el cual p es 1, 2 o 3 y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por Z; d) un grupo R⁵S(O)₂O o R⁵S(O)₂NH en el cual R⁵ representa un grupo C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios fluoro, o R⁵ representa fenilo o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por Z; e) un grupo de fórmula (R⁶)₃Si en el cual R⁶ representa un grupo que puede ser el mismo u otro; o f) un grupo de fórmula R^bO(CO)O en el cual R^b representa un grupo C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios fluoro;

R^a representa halo, un grupo C₁₋₃alquilo o un grupo C₁₋₃alcoxi;

m es 0, 1, 2 o 3;

R² representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano o halo

n es 0, 1, 2 o 3;

R³ representa

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

en el cual X es CO o SO₂,

Y no está presente o representa NH sustituido opcionalmente por un grupo C₁₋₃ alquilo;

y R⁷ y R⁸ independientemente representan:

un grupo C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W; un grupo C₃₋₁₅cicloalquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W;

un grupo C₃₋₁₅cicloalquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W;

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

un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros conteniendo un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 o 4 y la cadena de alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C₁₋₃alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido opcionalmente por uno, dos o tres grupos seleccionados entre un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi o halo donde el grupo alquilo y alcoxi opcionalmente se sustituyen independientemente por uno o varios fluoro;

o R⁷ representa H y R⁸ es como se define arriba;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos representan un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 8 miembros conteniendo un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C₁₋₃ alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

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

R⁴ representa H, halo, hidroxilo, ciano, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi o un grupo C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilenos que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de estos grupos se sustituye opcionalmente por uno o varios fluoro o ciano;

Z representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquil carbamoilo y acetilo; y

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo o una amina heterocíclica seleccionados entre morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en el cual la amina heterocíclica se sustituye opcionalmente por un grupo C₁₋₃alquilo o hidroxilo;

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

en forma de una sal metanosulfonato, una sal hemi-1,5-naftalenodisulfonato o a 1,2- sal de ácido etanodisulfónico.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención normalmente se administrarán por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras formas inyectables, por vía bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal, y/o mediante inhalación en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosis farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente que se va a tratar, y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis diferentes.

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

Las formulaciones orales particularmente preferidas son los comprimidos o las cápsulas que se pueden formular mediante unos métodos conocidos por aquellos con destreza en el arte para administrar unas dosis del compuesto activo en el rango de 0.5 mg a 500 mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se dispone una formulación farmacéutica incluyendo cualquiera de los compuestos de la invención, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con potenciadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el tratamiento de la obesidad o el sobrepeso, (por ejemplo, estimulan la pérdida de peso y evitan la recuperación del peso perdido), para prevenir el aumento de peso (por ejemplo, inducido por medicamentos o como consecuencia de la suspensión del cigarrillo), para la modulación del apetito y/o la saciedad, desórdenes de la alimentación (por ejemplo atracones compulsivos, anorexia, bulimia y compulsión), ansias (por drogas, tabaco, alcohol, cualquier macronutriente apetecible o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos como sicóticos y/o trastornos del estado anímico, esquizofrenia y desórdenes esquizo-afectivos, trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del control de los impulsos (por ejemplo, el síndrome de la Tourette), trastornos por déficit de atención como ADD/ADHD, estrés y trastornos neurológicos como demencia y disfunción cognoscitiva y/o de la memoria (por ejemplo, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deficiencia cognoscitiva leve, disminución cognoscitiva relacionada con la edad y demencia leve por envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (por ejemplo esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre).

92

Los compuestos también son potencialmente útiles para la prevención o el tratamiento de la dependencia y los trastornos y comportamientos adictivos (por ejemplo, abuso de alcohol y/o drogas, apuestas patológicas, cleptomanía), trastornos por la abstinencia de drogas (por ejemplo, abstinencia del alcohol con o sin alteraciones perceptivas; delirios por abstinencia del alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opiáceos; abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con o sin alteraciones perceptivas; delirios por la abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y síntomas de abstinencia de otras sustancias), estado de ánimo inducido por el alcohol y/o las drogas, trastornos de ansiedad y/o sueño con manifestación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

Los compuestos también son potencialmente útiles para la prevención o el tratamiento de disfunciones neurológicas como distonía, discinesia y acatisia, temblor y espasticidad, el tratamiento de una lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de insomnio, trastornos del sueño (por ejemplo, alteración de la arquitectura del sueño, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de apnea del sueño), trastornos por dolor, trauma craneano.

Los compuestos también son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunológicos y cardiovasculares (por ejemplo aterosclerosis, arterioesclerosis, angina de pecho, ritmos cardíacos anormales y arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, ateriopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, accidente isquémico transitorio, insuficiencia venosa periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, derrame cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (por ejemplo afecciones que muestren una actividad metabólica reducida o una reducción del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, deficiencia de tolerancia a la glucosa, deficiencia de glucosa en ayuno,

resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de obesidad - hipoventilación (Síndrome de Pickwickian), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles bajos de colesterol HDL y/o niveles altos de colesterol LDL, niveles bajos de adinopectina), trastornos reproductivos y endocrinos (por ejemplo el tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento para la infertilidad o como anticonceptivo, desórdenes menstruales, síndrome ovárico poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), individuos con deficiencia de GH, hirsutismo en hembras, variantes normales de talla baja) y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio (por ejemplo asma y enfermedad pulmonar crónica obstructiva) y con el sistema gastrointestinal (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, vómito, náusea, colecistopatía, colelitiasis, reflujo gastroesófago relacionado con la obesidad, úlceras).

Los compuestos también son potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de desórdenes dermatológicos, neoplasias (por ejemplo cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cérvix, vesícula biliar, vías biliares), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, desórdenes del tracto urinario y desórdenes inflamatorios (por ejemplo artritis deformans, inflamación, secuela inflamatoria de la encefalitis viral, osteoartritis) y desórdenes ortopédicos. Los compuestos también son potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de acalasia esofágica.

En otro aspecto, la presente invención dispone un compuesto de la invención como se definió previamente, para el uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención dispone el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad o el sobrepeso, (por ejemplo, estimula la pérdida de peso y evita la recuperación del peso perdido), para la prevención del aumento de peso (por ejemplo, inducido por medicamentos o como consecuencia de la suspensión del cigarrillo), para la modulación del apetito y/o la saciedad, desórdenes de la alimentación (por ejemplo atracones compulsivos, anorexia, bulimia y compulsión), ansias (por drogas, tabaco, alcohol, cualquier

macronutriente apetecible o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos como psicóticos y/o trastornos del estado anímico, esquizofrenia y desórdenes esquizo-afectivos, trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansio-depresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del control de los impulsos (por ejemplo, el síndrome de la Tourette), trastornos por déficit de atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neurológicos como demencia y disfunción cognoscitiva y/o de la memoria (por ejemplo, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deficiencia cognoscitiva leve, disminución cognoscitiva relacionada con la edad y demencia leve por envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (por ejemplo esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre).

En otro aspecto, la presente invención dispone el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dependencia y los trastornos y comportamientos adictivos (por ejemplo, abuso de alcohol y/o drogas, apuestas patológicas, cleptomanía), trastornos por la abstinencia de drogas (por ejemplo, abstinencia del alcohol con o sin alteraciones perceptivas; delirios por abstinencia del alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opiáceos; abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con o sin alteraciones perceptivas; delirios por la abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; y síntomas de abstinencia de otras sustancias), estado de ánimo inducido por el alcohol y/o las drogas, trastornos de ansiedad y/o sueño con manifestación durante la abstinencia y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

En otro aspecto, la presente invención dispone el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de disfunciones neurológicas como distonía, discinesia y acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de una lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de insomnio, trastornos del sueño (por

ejemplo, alteración de la arquitectura del sueño, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de apnea del sueño), trastornos por dolor, trauma craneano.

En otro aspecto, la presente invención dispone el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de desórdenes inmunológicos o cardiovasculares (por ejemplo aterosclerosis, arterioesclerosis, angina de pecho, ritmos cardíacos anormales y arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, ateriopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, accidente isquémico transitorio, insuficiencia venosa periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, derrame cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (por ejemplo afecciones que muestren una actividad metabólica reducida o una reducción del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, deficiencia de tolerancia a la glucosa, deficiencia de glucosa en ayuno, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de obesidad - hipoventilación (Síndrome de Pickwickian), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles bajos de colesterol HDL y/o niveles altos de colesterol LDL, niveles bajos de adinopectina), trastornos reproductivos y endocrinos (por ejemplo el tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento para la infertilidad o como anticonceptivo, desórdenes menstruales, síndrome ovárico poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), Individuos con deficiencia de GH, hirsutismo en hembras, variantes normales de talla baja) y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio (por ejemplo asma y enfermedad pulmonar crónica obstructiva) y con el sistema gastrointestinal (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, vómito, náusea, colecistopatía, colelitiasis, reflujo gastroesófago relacionado con la obesidad, úlceras).

En otro aspecto, la presente invención dispone el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de desórdenes dermatológicos, neoplasias (por ejemplo colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cérvix, vesícula biliar, vías biliares), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, desórdenes del tracto urinario y desórdenes inflamatorios (por ejemplo artritis deformans, inflamación, secuela inflamatoria de la encefalitis viral, osteoartritis) y desórdenes ortopédicos.

En aún otro aspecto, la presente invención dispone un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que lo requiera para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad o del sobrepeso, (por ejemplo, para estimular la pérdida de peso y para evitar la recuperación del peso perdido), para prevenir el aumento de peso (por ejemplo, inducido por medicamentos o como consecuencia de la suspensión del cigarrillo), para la modulación del apetito y/o la saciedad, desórdenes de la alimentación (por ejemplo atracones compulsivos, anorexia, bulimia y compulsión), ansias (por drogas, tabaco, alcohol, cualquier macronutriente apetecible o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos siquiátricos como sicóticos y/o trastornos del estado anímico, esquizofrenia y desórdenes esquizo-afectivos, trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del control de los impulsos (por ejemplo, el síndrome de Gilles de la Tourette), desórdenes de déficit de atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neurológicos como demencia y disfunción cognoscitiva y/o de la memoria (por ejemplo, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deficiencia cognoscitiva leve, disminución cognoscitiva relacionada con la edad y demencia leve por envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (por ejemplo esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (por ejemplo, síndrome de Guillain- Barre).

En aún otro aspecto, la presente invención dispone un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que lo requiera para la profilaxis o el tratamiento de la dependencia y los trastornos y comportamientos adictivos (por ejemplo, abuso de alcohol y/o drogas, apuestas patológicas, cleptomanía), trastornos por la abstinencia de drogas (por ejemplo, abstinencia del alcohol con o sin alteraciones perceptivas; delirios por abstinencia del alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opiáceos; abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con o sin alteraciones perceptivas; delirios por la abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; y síntomas de abstinencia de otras sustancias), estado de ánimo inducido por el alcohol y/o las drogas, trastornos de ansiedad y/o sueño con manifestación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

En aún otro aspecto, la presente invención dispone un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que lo requiera para la profilaxis o el tratamiento de disfunciones neurológicas como distonía, discinesia y acatisia, temblor y espasticidad, para el tratamiento de una lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de insomnio, trastornos del sueño (por ejemplo, alteración de la arquitectura del sueño, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de apnea del sueño), trastornos por dolor, trauma craneano.

En aún otro aspecto, la presente invención dispone un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que lo requiera para la profilaxis o el tratamiento de desórdenes inmunológicos o cardiovasculares (por ejemplo aterosclerosis, arterioesclerosis, angina de pecho, ritmos cardíacos anormales y arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, ateriopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, accidente isquémico transitorio, insuficiencia venosa periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, derrame cerebral, infarto cerebral, isquemia

cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (por ejemplo afecciones que muestren una actividad metabólica reducida o una reducción del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, deficiencia de tolerancia a la glucosa, deficiencia de glucosa en ayuno, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de obesidad - hipoventilación (síndrome de Pickwickian), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles bajos de colesterol HDL y/o niveles altos de colesterol LDL, niveles bajos de adinopectina), trastornos reproductivos y endocrinos (por ejemplo el tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento para la infertilidad o como anticonceptivo, desórdenes menstruales, síndrome ovárico poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), individuos con deficiencia de GH, hirsutismo en hembras, variantes normales de talla baja) y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio (por ejemplo asma y enfermedad pulmonar crónica obstructiva) y con el sistema gastrointestinal (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, vómito, náusea, colecistopatía, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

En aún otro aspecto, la presente invención dispone un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que lo requiera para la profilaxis o el tratamiento de desórdenes dermatológicos, neoplasias (por ejemplo colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cérvix, vesícula biliar, vías biliares), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, desórdenes del tracto urinario y desórdenes inflamatorios (por ejemplo artritis deformans, inflamación, secuela inflamatoria de la encefalitis viral, osteoartritis) y desórdenes ortopédicos.

Los compuestos de la presente invención son particularmente convenientes para el tratamiento de la obesidad o del sobrepeso, (por ejemplo, estimulan la pérdida de peso y evitan la recuperación del peso perdido), para

la prevención o para evitar la recuperación del peso perdido (por ejemplo, rebote, inducido por medicamentos o como consecuencia de la suspensión del cigarrillo), para la modulación del apetito y/o la saciedad, desórdenes de la alimentación (por ejemplo atracones compulsivos, anorexia, bulimia y compulsión), ansias (por drogas, tabaco, alcohol, cualquier macronutriente apetecible o alimentos no esenciales). Los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el tratamiento de la obesidad, de desórdenes psiquiátricos como desórdenes psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansio depresivos, depresión, desórdenes cognoscitivos, desórdenes de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, desórdenes de déficit de atención como ADHD, epilepsia y enfermedades relacionadas, y trastornos neurológicos como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos también son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunológicos y cardiovasculares, trastornos reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y con el sistema gastrointestinal (por ejemplo diarrea). Los compuestos también son potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de abuso prolongado, adicción y/o recaída, por ejemplo cuando se trata la dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) cuando se tratan los síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.). Los compuestos también pueden evitar el aumento de peso que sucede normalmente cuando se deja de fumar.

En otro aspecto, la presente invención dispone un compuesto de la invención como se definió previamente para el uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención dispone el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad, de desórdenes psiquiátricos como desórdenes psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansio depresivos, depresión, desórdenes cognoscitivos, desórdenes de la memoria, desórdenes obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, desórdenes de déficit de atención como ADHD, epilepsia y enfermedades relacionadas,

trastornos neurológicos como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunológicos y cardiovasculares, trastornos reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y con el sistema gastrointestinal (por ejemplo diarrea), y cuando está indicado para el abuso prolongado, la adicción y/o recaída, por ejemplo cuando se trata la dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) cuando se tratan los síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.).

En aún otro aspecto, la presente invención dispone un método para tratar la obesidad, los desórdenes psiquiátricos como desórdenes psicóticos como esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansiodepresivos, depresión, desórdenes cognoscitivos, desórdenes de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, desórdenes de déficit de atención como ADHD, epilepsia y enfermedades relacionadas, trastornos neurológicos como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunológicos y cardiovasculares, trastornos reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y con el sistema gastrointestinal (por ejemplo diarrea), y cuando está indicado para el abuso prolongado, la adicción y/o recaída, por ejemplo cuando se trata la dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.), cuando se tratan los síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que lo requiera.

Los compuestos de la presente invención son particularmente convenientes para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo por medio de la reducción del apetito y del peso corporal, sin recuperar el peso perdido y en la prevención del rebote.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para prevenir o revertir el aumento de peso inducido por medicamentos, por ejemplo el aumento de peso causado por tratamientos antipsicóticos

(neurolépticos). Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para prevenir o reversar el aumento de peso asociado con la suspensión del cigarrillo.

Los compuestos de la presente invención son convenientes para el uso en el tratamiento de las indicaciones descritas arriba, en la población de pacientes juveniles o adolescentes.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser convenientes para el uso de la regulación de la masa ósea y de la pérdida de masa ósea, y por lo tanto útiles en el tratamiento de osteoporosis y otros desórdenes óseos.

Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden combinar con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de la obesidad como otros fármacos contra la obesidad, que afectan el gasto de energía, glicólisis, gluconeogénesis, glucogenolisis, lipólisis, lipogénesis, absorción de grasa, almacenamiento de grasa, excreción de grasa, mecanismos para el hambre y/o la saciedad y/o las ansias, apetito/motivación, absorción de alimentos, o motilidad G-I.

Los compuestos de la invención se pueden combinar adicionalmente con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de desórdenes asociados con la obesidad como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes, apnea del sueño, asma, desórdenes del corazón, aterosclerosis, macro y micro desórdenes vasculares, esteatosis hepática, cáncer, desórdenes articulares y desórdenes de la vesícula biliar. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otro agente terapéutico que reduce la presión arterial o que reduce la relación de colesterol LDL:HDL o un agente que causa una reducción en los niveles de circulación del colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina, los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos utilizados para tratar las complicaciones relacionadas con las microangiopatías.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar conjuntamente con otras terapias para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas -el síndrome metabólico y la diabetes tipo II, que incluyen fármacos de biguanida, insulina (análogos sintéticos de la insulina) y

antihiperlipémicos orales (divididos en reguladores prandiales de la glucosa e inhibidores de alfa glucosidasa).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en asocio con un agente modulador del PPAR. Los agentes moduladores del PPAR incluyen pero no se limitan a agonistas PPAR alfa y/o gamma, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables o a unos profármacos de los mismos. Unos agonistas PPAR alfa y/o gamma adecuados, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables o a unos profármacos de los mismos son bien conocidos en el arte.

Adicionalmente la combinación de la invención se puede utilizar conjuntamente con una sulfonilurea. La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor del colesterol. Los agentes reductores del colesterol citados en la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3- hidroxil-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Un inhibidor adecuado de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

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

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte ileal del ácido biliar (inhibidor IBAT). La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención en combinación con una resina aglutinante del ácido biliar.

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

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de uno o varios de los siguientes agentes seleccionados entre:

un inhibidor CETP (proteína de transferencia de ésteres del colesterol);

un antagonista de absorción del colesterol;

un inhibidor MTP (proteína de transferencia microsomal);

un derivado de ácido nicotínico, incluyendo la liberación lenta y los productos de combinación;

un compuesto de fitosterol;

probucol;

un anti-coagulante;

un ácido graso omega-3;

otro compuesto contra la obesidad, por ejemplo sibutramina, fentermina, orlistat, bupropión, efedrina, tiroxina;

un compuesto antihipertensivo por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un bloqueador adrenérgico alfa/beta, un estimulante adrenérgico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un modulador de la hormona concentradora de melanina (MCH);

un modulador de receptor NPY;

un modulador de receptor de orexina;

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

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, GR, ERR α , β , y ROR α ;

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

un agente antisicótico por ejemplo olanzapina y clozapina;

un modulador del receptor de serotonina;

un modulador del receptor leptina/leptina;

un modulador del receptor ghrelin/ghrelin;

un inhibidor DPP-IV;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre que requiera el citado tratamiento terapéutico.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de dietas de muy bajo valor calórico (VLCD) o de bajo valor calórico (LCD).

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiera el citado tratamiento, el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritas en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiera el citado tratamiento, el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritas

en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritas en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritas en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo :

- a) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma farmacéutica;
- b) un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritas en esta sección de combinación o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos; en una segunda forma farmacéutica; y
- c) envase significa para contener la citada primera y segunda forma farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo:

- a) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma farmacéutica;
- b) un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritas en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en una segunda forma farmacéutica; y

c) envase significa para contener la citada primera y segunda forma farmacéutica.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la manufactura de un medicamento para su uso en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la manufactura de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre que requiera el citado tratamiento terapéutico.

Adicionalmente, un compuesto de la invención también se puede combinar con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de desórdenes o enfermedades asociadas con la obesidad (como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, deficiencia de tolerancia a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, esteohepatitis no alcohólica, osteoartritis y algunas neoplasias) y enfermedades siquiátricas y neurológicas.

Se entenderá que existen unas definiciones médicamente aprobadas para la obesidad y el sobrepeso. Se puede identificar un paciente, por ejemplo midiendo el índice de masa muscular (BMI), que se calcula al dividir el peso en kilogramos por la estatura en metros al cuadrado, y el resultado se compara con las definiciones.

Actividad farmacológica

Los compuestos de la presente invención son activos contra el producto receptor del gen CBI. La afinidad de los compuestos de la invención para el receptor central de cannabinoides se puede demostrar en los métodos descritos en Devane y colaboradores, Molecular Pharmacology, 1988, 34,605 o en aquellos descritos en WO01/70700 o EP 656354. Alternativamente el análisis se puede efectuar de la siguiente manera.

Se suspendieron 10µg de membranas preparadas a partir de células transfectadas de manera estable con el gen CBI en 200µl de NaCl 100mM, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, BSA al 0.1% y 100µM de GDP. A lo anterior se adicionó una concentración EC80 de agonista (CP55940), la concentración requerida del compuesto de prueba y 0.1 µCi [³⁵S]-GTPγS. Se permitió que la reacción transcurriera a 30°C durante 45 min. Luego se trasladaron muestras a los filtros GF/B empleando un cosechador de células y se lavaron con solución amortiguadora de lavado (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). Luego los filtros se cubrieron con material de centelleo y se contaron para identificar la cantidad de [³⁵S]-GTPγS retenido en el filtro.

La actividad se mide en ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en presencia de una concentración de EC80 de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se determinan respectivamente como 0% y 100%. A diversas concentraciones del ligando novedoso, la actividad se calcula como un porcentaje de la actividad máxima y se lleva a un diagrama. La información se ajusta empleando la ecuación $y=A+((B-A)/1+((C/x) UD))$ y el valor IC50 se determina como la concentración requerida para obtener la mitad de la inhibición máxima de fijación GTPγS bajo las condiciones empleadas.

Los compuestos de la presente invención son activos en el receptor CB1 receptor ($IC_{50} < 1$ micromolar). Los compuestos más preferidos tienen $IC_{50} < 200$ nanomolar.

Se cree que los compuestos de la invención son antagonistas selectivos de CB1 o agonistas inversos. La potencia, el perfil de selectividad y la propensión a los efectos secundarios pueden limitar la utilidad clínica de los compuestos conocidos hasta aquí con las presuntas propiedades de CB1 antagonista/agonista inversa. Al respecto, la evaluación preclínica de los compuestos de la presente invención en modelos de la función gastrointestinal y/o cardiovascular indica que ofrecen ventajas significativas cuando se comparan con unos agentes de referencia representativos de CB1 antagonista/agonista inverso.

Los compuestos de la presente invención pueden aportar unos beneficios adicionales en términos de potencia, perfil de selectividad, biodisponibilidad, vida media en plasma, permeabilidad hacia la sangre cerebral, fijación a proteínas plasmáticas (por ejemplo una mayor fracción libre del fármaco) o solubilidad comparado con unos agentes de referencia representativos de CB1 antagonista/agonista inverso.

La utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la obesidad y en las enfermedades relacionadas se demuestra en una reducción del peso corporal en ratones con obesidad inducida por una dieta de cafetería. Ratones hembra C57B1/6J obtuvieron acceso a voluntad a una dieta de "cafetería" de alto contenido calórico (pasteles de chocolate/cocoa, chocolate, queso graso y turrón) y a alimentación estándar de laboratorio de 8 a 10 semanas. Luego sistemáticamente se administraron (iv, ip, sc o po) los compuestos que se iban a someter a prueba durante un mínimo de 5 días, y se monitoreó el peso corporal de los ratones en forma diaria. Simultáneamente se evaluó la adiposidad mediante la imagenología DEXA en la línea base y a la terminación del estudio. También se tomaron muestras de sangre para analizar los cambios de los marcadores de plasma relacionados con la obesidad.

Ejemplos de la invención

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DEA	dietilamina
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	etilacetato
Et ₃ N	trietilamina
Ex o EX	Ejemplo
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
LiHMDSA	Litio bis(trimetilsilil)amida bis(trimetilsilil)amida
MEK	Metiletilcetona
MeOH	metanol
MeCN	acetnitrilo
NMM	4-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidona
rt o RT	temperatura ambiente
TBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tertametiluronio
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
t	tripleto
s	singleto
d	dobleto
q	cuarteto
qvint	quinteto
m	multiplete
br	amplio
bs	singleto amplio
dm	dobleto de multiplete
bt	tripleto amplio

dd doblete de doblete

Procedimientos Experimentales Generales

El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masa cuadrupolar de singlete Micromass ZQ o en un espectrómetro de masa cuadrupolar de singlete LCZ, ambos equipados con una interface de electrospray de asistencia neumática (LC-MS). Se realizaron mediciones de ^1H NMR en un Varian Mercury 300 o en un Varian Inova 500, operando a ^1H frecuencias de 300 y 500 MHz respectivamente. Las desviaciones químicas se dan en ppm con CDCl_3 como estándar interno. El CDCl_3 se utiliza como el solvente para la NMR salvo si se indica en contrario. La purificación se realizó en una HPLC semipreparativa (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento) con un recolector de fracción activado por masa, Shimadzu QP 8000 espectrómetro de masa cuadrupolar de singlete equipado con una columna C8 de 19 x 100 mm. Salvo si se indica en contrario, la fase móvil empleada es acetonitrilo y solución amortiguadora (0.1 M acetato nitrilo de amonio 95:5). Para aislar los isómeros se utilizó una columna Rromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.). Se empleó Heptano:etilacetato:DEA 95:5:0.1 como fase móvil (1 ml/min). La recolección de las fracciones se guió mediante un detector UV- (330 nm).

Parámetros típicos de la HPLC para el análisis de pureza:

Sistema HPLC: Agilent 1100

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

Tiempo de análisis: 15 min

Flujo: 1.5 ml/min

Fase móvil: A: agua, MeOH al 5%

B: MeOH

Temperatura: 40°C

Detector: Uv 240nm

Ejemplos

Procedimiento general para la preparación de las sales

La base libre (normalmente 15-30 mg) se disolvió en butanona (por ejemplo 0.08 a 0.2 ml usualmente 0.8-2 ml) y si es necesario junto con metanol (normalmente menos de 1 ml). Opcionalmente la solución se llevó a un baño ultrasónico (Decon FS200b). Se agregó ácido (1 molar equivalente (equiv.) HCl o 1 equiv. ácido metanosulfónico o 0.5 equiv. naftaleno- 1,5-ácido disulfónico) o 1 equiv. o 0.5 equiv. ácido sulfúrico, disuelto en metanol (normalmente 0.1-0.2 ml). Heptano (normalmente 0.5-2 ml) se agregó en forma de goteo y la mezcla resultante se dejó en el baño ultrasónico. El sólido formado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío.

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de punto de fusión Reichert y no están corregidos. Aquellos con destreza en el arte apreciarán que la tasa de calentamiento puede afectar el punto de fusión obtenido y que ciertas sales, por ejemplo las sales de clorhidrato, pueden disociarse si se calientan lentamente, de manera que en últimas el punto de fusión obtenido puede ser el de la base libre o el de la mezcla de la base libre y la sal de clorhidrato. En esos casos se puede utilizar un análisis de combustión para confirmar la identidad de la sal. Igualmente aquellos con destreza en el arte apreciarán que la temperatura de secado no debe ser demasiado alta, por ejemplo mayor a 45°C, de lo contrario la sal se podría descomponer. Se prefiere el secado por vacío.

Las siguientes sales se formaron como se describe en el procedimiento general utilizando el ácido apropiado.

Ejemplo 1: Butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión 106-112°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 160- 163°C.

Ejemplo 2: Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4- ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión 220-223°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 270-274°C.

Mesilato: punto de fusión 218-223°C.

Ejemplo 3: 4,4,4-Trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5- (piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 100-105°C

Mesilato: punto de fusión 169-174°C.

Hemi- 1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 260-265°C.

Sulfato de hidrógeno: punto de fusión 203-207°C.

Ejemplo 4: Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 104-108°C.

Mesilato: punto de fusión 141-145°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 271-274°C.

Ejemplo 5: 3,3,3-Trifluoro-propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 101-107°C.

Mesilato: punto de fusión 168- 173°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión: 159-164°C.

Sulfato de hidrógeno: punto de fusión 205-209°C.

Ejemplo 6: 3-Metil-butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 110- 115°C.

Mesilato: punto de fusión 122-127°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 161-164°C.

Ejemplo 7: 3,3-Dimetil-butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 112-119°C.

Mesilato: punto de fusión 160-167°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 276-279°C.

Ejemplo 8: Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 185- 189°C.

Mesilato: punto de fusión 111-114°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 156-161°C.

Sulfato de hidrógeno: punto de fusión 203-209°C.

Ejemplo 9: Ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster propil éster

Clorhidrato: punto de fusión: 99-108°C.

Mesilato: punto de fusión 110-115°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 175-180°C.

Ejemplo 10: Piridina-3-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Mesilato: punto de fusión 225-227°C.

Hemi-1,5-naftalenodisulfonato: punto de fusión 168-172°C

Preparación de Bases Libres

1) Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)2H-pirazol-3-il]fenil éster

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

Se disolvió 4-hidroxipropiofenona (15.0 g, 0.10 mol) en acetona (200 ml) junto con carbonato de potasio (13.8 g, 0.10 mol). Se agregó bromuro de bencilo (17.1 g, 0.10 mol) y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y concentró en el evaporador rotatorio para producir 24.0 g (100%) del compuesto del título como un sólido blanco.

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

Se suspendió 1-(4-benciloxifenil)propano-1-ona (4.80 g, 20.0 mmol) en ácido acético (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó bromo (3.20 g, 20.0 mmol) en forma de goteo y la mezcla de la reacción se revolvió durante dos horas a temperatura ambiente, y en ese punto la mezcla de la reacción era una solución transparente amarilla. Después de enfriarse, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, carbonato de hidrógeno sódico y solución salina. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó dejando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (6.17 g, 97%).

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

Una solución de etóxido de sodio se generó a partir de metal sódico (0.53 g, 23.0 mmol) en 30 ml abs. etanol. A esta solución se agregó etil acetoacetato (3.00 g, 23.0 mmol) a 0°C. Después de 30 min. esta solución se agregó a una solución de 1-(4-benciloxifenil)-2-bromo- propan-1-ona (6.17 g, 19.0 mmol)

en etanol : tolueno (30 : 15 ml) y la mezcla de la reacción se revolvió durante la noche. Una preparación acidica con 1 M HCl, extracción con etilacetato (3 x), lavado con solución salina, secado (Na_2SO_4), filtrado y evaporación resultó en un producto crudo purificado mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 95 : 5 - 70 : 30) produciendo 5.18 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

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

Una solución de etóxido de sodio se generó a partir de metal sódico (0.19 g, 8.26 mmol) en 20 ml abs. etanol. A esta solución se agregó 2-[2-(4-benciloxifenil)-2-oxo-etil]-3-oxo- etil éster de ácido butírico (2.13 g, 6.00 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución previamente preparada de 2,4-cloruro de diclorofenildiazonio (preparada a partir de 2,4-dicloroanilina (1.19 g, 7.30 mmol) en 3 ml de HCl al 24% y nitrito de sodio (0.52 g, 7.50 mmol) en 3 ml de agua a 0°C) se agregó en 5 porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de revolver a temperatura ambiente durante 2.5 horas se añadió agua, y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (40 ml) y se agregó hidróxido de sodio (0.80 g, 20.0 mmol) en 10 ml de agua. Después de hervir durante 2 horas a reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Después del lavado, del secado (Na_2SO_4), de la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70:30 - 50:50) produciendo 1.84 g (68%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

Paso E 5-(4-Benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida

Se suspendió 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico (1.84 g, 4.07 mmol) en diclorometano y se añadieron unas gotas de DMF seguido por la adición de cloruro de oxalilo (1.03 g, 8.14 mmol). La mezcla de la reacción se llevó a reflujo durante dos horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se retiró el solvente y el ácido

clorhídrico crudo redissuelto en diclorometano, y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (1.15 ml, 8.20 mmol) seguido por 1-aminopiperidina (0.5 ml, 4.50 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 80 : 20 - 70 : 30) produjo 1.13 g (52%) del compuesto del título como un sólido.

Paso F 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida

Se disolvió 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida (1.00 g, 1.87 mmol) en 25 ml de abs. etanol junto con 100 mg de paladio sobre carbón (10% Pd). La reacción se hidrogenó con una bomba durante la noche. La filtración, la concentración y la cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 50 : 50 - EtOAc) produjeron 0.83 g (100%) del compuesto del título como un sólido.

Paso G Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)2H-pirazol-3-il]-fenil éster

Se disolvió 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida (222 mg, 0.50 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agregó trietilamina (0.07 ml, 0.50 mmol). Se agregó cloruro de propanosulfonilo (71 mg, 0.50 mmol) a 0°C, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70 : 30 - 50 : 50) produjo un producto que se recristalizó a partir de hexano : EtOAc para producir 135 mg (49%) del compuesto del título como un sólido blanco m.p. 190°C.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.66 (1H, s amplio), 7.44-7.17 (7 H, m), 3.25 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m), 1.17 (3H, t) MS m/z 573 (M+Na).

2) 1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida

1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida del 1, Paso F (250 mg, 0.56 mmol) se disolvió en acetona (10 ml) y se agregó carbonato de potasio (77 mg, 0.56 mmol) seguido por 1-iodo-4,4,4- trifluorobutano (140 mg, 0.56 mmol). La mezcla de la reacción se hirvió bajo reflujo durante la noche, se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70 : 30 - 60 : 40). Produjo 130 mg (42%) de un sólido blanco que se trituró con hexano : EtOAc 95 : 5 y se filtró.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.63 (1H, s amplio), 7.43 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.85-6.78 (2H, m), 4.05 (2H, t), 2.90 (4H, m), 2.40-2.19 (5H, s y m), 2.15-1.97 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.45 (2 H, m). MS *m/z* 577 (M+Na). HPLC: 98.4%.

3) Butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster

1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida, preparado como en el No. 1, Paso F (350 mg, 0.78 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó trietilamina (0.11 ml, 0.78 mmol). Se agregó cloruro de butanosulfonilo (0.12 g, 0.78 mmol) a 0°C, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70 : 30 - 50 : 50) produjo un producto que se recristalizó a partir de hexano : EtOAc para producir 200 mg (45%) del compuesto del título como un sólido.

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

4) Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster

Paso A 5-(4-Benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico morfolin-4-ilamida

A una solución de 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3- ácido carboxílico, preparado como en el No. 1, Paso D (1.18 g, 2.6 mmol) en 25 ml CH₂Cl₂ se agregaron 2 gotas de DMF seguido por cloruro de

oxalilo (0.44 ml, 5.2 mmol). La mezcla se hirvió bajo reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en 25 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C . Se agregó trietilamina (0.73 ml, 5.2 mmol) seguido por 1-aminopiperidina (0.28 ml, 2.9 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml), se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía instantánea (sílice, hexano : EtOAc 1:2, EtOAc) produjo 215 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso B 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico morfolin-4-ilamida

5-(4-Benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico morfolin-4-ilamida (215 mg, 0.40 mmol) se disolvió en 20 ml CH_2Cl_2 y se enfrió a 50°C . Se agregó tribromuro de boron (78 μl , 0.80 mmol) en forma de goteo y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (sílice, hexano : EtOAc 1 :2, EtOAc) produjo 180 mg (99%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso C Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster

Una solución de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico morfolin-4-ilamida (180 mg, 0.40 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se enfrió a 0°C . Se agregó trietilamina (56 μl , 0.40 mmol) seguido por 1-cloruro de propanosulfonilo (45 μl , 0.40 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 ml), se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía instantánea (sílice, hexano : EtOAc 1 :2) produjo 82 mg (46%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.7 (1H, s), 7.5-7.4 (1H, m), 7.4-7.1 (6H, m), 3.9-3.8 (4H, m), 3.3-3.2 (2H, m), 3.0-2.9 (4H, m), 2.4 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.2 (3H, t). MS m/z 576 ($\text{M}+\text{Na}$). HPLC: 98.0%.

5) 3,3,3-Trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Paso A 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida

5-(4-Benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida, preparado como en el No. 5, Paso E (330 mg, 0.62 mmol) se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boron (120 µl, 1.24 mmol) en forma de goteo y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (sílice, hexano : EtOAc 1:3, EtOAc) produjo 130 mg (47%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso B 3,3,3 -Trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Una solución de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida, (130 mg, 0.30 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (42 µl, 0.30 mmol) seguido por 3,3,3-trifluoropropano-1-cloruro de sulfonilo (59 mg, 0.30 mmol), adquirido en Manchester Organics (pero que también se puede preparar de manera análoga, de acuerdo con el método descrito en WO200010968 para 4,4,4-trifluorobutano-1-cloruro de sulfonilo), y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml), se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía instantánea (sílice, hexano : EtOAc 7:3, 6:4) produjo 150 mg (82%) del compuesto del título como un sólido blanco m.p. 160°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7 (1H, s amplio), 7.5-7.2 (7H, m), 3.6-3.5 (2H, m), 3.0-2.7 (6H, m), 2.4 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m). MS *m/z* 628 (M+Na). HPLC: 92.5%.

6) 4,4,4-Trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-il amida, preparado como en el No. 5, Paso A (0.49 g, 1.20

mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (0.67 ml, 4.8 mmol) seguido por 4,4,4-trifluorobutano-1-cloruro de sulfonilo, preparado como se describe en WO200010968, (0.38 g, 1.80 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 1 : 1 - EtOAc) seguido por recristalización (hexano : EtOAc) produjo 0.32 g (43%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.80 (1H, s amplio), 7.50-7.19 (7H, m), 3.40 (2H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.50-2.20 (7H, s y m), 1.92-1.70 (4H, m), 1.57-1.40 (2H, m). MS *m/z* 641 (M+Na) HPLC: 96.5%

7) Propano-1-ácido sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster

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

Se disolvió 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propano-1-ona (5.00 g, 26.9 mmol) en acetona (100 ml) junto con carbonato de potasio (3.90 g, 28.2 mmol). Se agregó bromuro de bencilo (4.82 g, 28.2 mmol) y la mezcla de la reacción se hirvió bajo reflujo durante la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y concentró en un evaporador rotatorio para producir 7.43 g (100%) del compuesto del título como un sólido blanco.

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

Se suspendió 1-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)propano-1-ona (7.43 g, 26.9 mmol) en ácido acético (35 ml). Se agregó bromo (4.28 g, 26.8 mmol) en forma de goteo y la mezcla de la reacción se revolvió durante dos horas a temperatura ambiente, y en ese punto la mezcla de la reacción era una solución transparente amarilla. Después de enfriarse, se agregó agua-hielo (100 ml) y el producto se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución de carbonato de hidrógeno sódico y solución salina. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó dejando 9.30 g (98%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Paso C 2-Acetil-4-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-3-metil-4-oxooctil éster de ácido butírico

Una solución de etóxido de sodio se generó a partir de metal sódico (0.74 g, 32.0 mmol) en 40 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregó etil acetoacetato (4.16 g, 32.0 mmol) a 0°C. Después de 30 min. esta solución se agregó a una solución de 1-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-2-bromopropan-1-ona (9.30 g, 26.2 mmol) en etanol : tolueno (40 : 20 ml) y la mezcla de la reacción se revolvió durante la noche. Una preparación acidica con 1 M HCl, extracción con etilacetato (3 x), lavado con solución salina, secado (Na₂SO₄), filtrado y evaporación resultó en un producto crudo purificado mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 95 : 5 - 70 : 30) produciendo 6.95 g (66%) del compuesto del título como un aceite.

Paso D 5-(4-Benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Una solución de etóxido de sodio se generó a partir de metal sódico (0.53 g, 22.0 mmol) en 60 ml de etanol absoluto. A esta solución se agregó 2-acetil-4-(4-benciloxi-3,5- difluorofenil)-3-metil-4-oxoetil éster de ácido butírico (6.95 g, 17.2 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución previamente preparada de 2,4-cloruro de diclorofenildiazonio (preparada a partir de 2,4-dicloroanilina (3.39 g, 21.0 mmol) en 9 ml de HCl al 24% y nitrito de sodio 1. (48 g, 21.0 mmol) en 3 ml de agua a 0°C) se agregó en 5 porciones manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de revolver a 0°C durante 2 horas, se permitió que la mezcla de la reacción llegara a temperatura ambiente y se revolvió durante la noche. Se añadió agua, el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron dejando 9.20 g del etil éster crudo como un aceite. El residuo (9.20 g) se disolvió en etanol (120 ml) y se añadió hidróxido de sodio (2.30 g, 57.5 mmol) en 15 ml de agua. Después de hervir durante 2 horas bajo reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Después del lavado, secado (Na₂SO₄) de la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc : AcOH 80:20:2 - hexano : EtOAc : AcOH 50:50:2) produciendo 5.46 g (65%, dos pasos) del compuesto del título como un sólido.

Paso E 5-(4-Benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida

Se suspendió 5-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico (5.46 g, 11.2 mmol) en diclorometano (60 ml) y se añadieron unas gotas de DMF seguido por la adición de cloruro de oxalilo (4.70 ml, 55.8 mmol). La mezcla de la reacción se hirvió bajo reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se retiró el solvente y el ácido clorhídrico crudo redissuelto en diclorometano, se enfrió a 0°C. Se añadió Et₃N (3.10 ml, 22.2 mmol) seguido por 1-aminopiperidina (1.2 ml, 11.2 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x), los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 80 : 20 - 70 : 30) produjo 1.86 g (30%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

Paso F 5-(4-Hidroxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida

Se disolvió 5-(4-benciloxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida (1.86 g, 3.25 mmol) en 50 ml de diclorometano y se enfrió a -78°C. Se agregó BBr₃ (0.60 ml, 6.50 mmol) lentamente y la mezcla de la reacción se revolvió a 0°C durante 30 min. Se añadió agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 50 : 50) produjo 0.64 g (41%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

Paso G Propano-1-ácido sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster

Se disolvió 5-(4-hidroxi-3,5-difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida (0.64 g, 1.32 mmol) en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (0.18 ml, 1.32 mmol) seguido por cloruro de propanosulfonilo (0.19 g, 1.31 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), filtró

172

y concentró. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70 : 30 - 50 : 50) produjo 410 mg (53%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR(CDCl_3): δ 7.66 (1H, s amplio), 7.60-7.24 (4 H, m), 6.97-6.78 (1H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.02-2.80 (4H, m), 2.40 (3 H, s), 2.20-2.00 (2H, m), 1.92-2.72 (4 H, m), 1.60-1.40 (2 H, m), 1.08 (3H, t). MS m/z 609 (M+Na). HPLC: 97.5%.

8) Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Paso A 4-(4-Benciloxifenil)-2,4-dioxoetil éster de ácido butírico

A una solución de LiHMDS (88 ml, 1M en THF) en éter (50 ml) bajo nitrógeno a -78°C durante 1 hora se agregó una suspensión de 1-(4-benciloxifenil)etanona (20 g, 88.4 mmol) disuelta en éter (150 ml) y THF (50 ml). La mezcla resultante se revolvió a -78°C durante 1 hora y luego se añadió ácido oxálico dietil éster (14.2 g, 97.2 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta llegar a temperatura ambiente y luego se dejó durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con pentano (90 ml) y el producto crudo se precipitó como su sal de litio. El sólido recolectado (27.2 g) se secó al vacío y se empleó directamente en el siguiente paso.

Paso B 5-(4-Benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster

Se suspendió 4-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxoetil éster de ácido butírico (27.2 g, como sal de Li del paso anterior) en etanol (350 ml) y se agregó 2,4-diclorofenilhidrazina (17.8 g, 83.3 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió durante la noche a temperatura ambiente. Luego se retiró el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 24 h. La mezcla de la reacción se diluyó con etilacetato (1L) y luego se lavó con NaHCO_3 saturado (6x250 ml) y solución salina (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida para producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc en heptano al 20%). La fracción del producto se concentró bajo presión reducida y luego el material

restante se continuó purificando mediante recristalización (etilacetato/heptano) para producir un sólido blanco (19.6, 57% en 2 pasos).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (t, 3H), 4.45 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 8H). MS: 467 ($\text{M}+1$).

Paso C 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster

A una solución de 5-(4-benciloxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster (735 mg, 1.57 mmol) y $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (0.58 ml, 7.86 mmol) en diclorometano (30 ml) bajo nitrógeno se agregó BF_3 -dietil eterato (1.0 ml, 7.86 mmol) en forma de goteo. La mezcla resultante se revolvió durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió más $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (0.58 ml, 7.86 mmol) y BF_3 -dietil eterato (1.0 ml, 7.86 mmol) y la mezcla resultante se revolvió durante otros 3 días. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano a 80 ml y se lavó con agua (3x30 ml) y solución salina (40 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida para producir un sólido blanco (573 mg, 96%). El material crudo se utilizó directamente.

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

Paso D 1-(2,4-Diclorofenil)-5-[4-(propano-1-sulfonilo)-fenil]-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster

Se suspendió 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster (510 mg, 1.35 mmol) en diclorometano (20 ml) bajo nitrógeno y se agregó trietilamina (0.75 ml, 5.4 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó 1-cloruro de propanosulfonilo (0.30 ml, 2.7 mmol) en forma de goteo. La mezcla se revolvió a 0°C durante 1 hora. Luego la mezcla de la reacción se diluyó a 40 ml con diclorometano y después se lavó con NaHCO_3 saturado (3x20 ml) y solución salina (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida para producir un aceite (0.64 g, 98%). El material crudo se empleó como estaba sin una purificación posterior.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.19-7.46 (m, 7H). MS: 483 ($\text{M}+1$).

124

Paso E Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoi)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Se disolvió 1-aminopiperidina clorhidrato (36 mg, 0.26 mmol) en tolueno (1.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0.17 ml) en forma de goteo a temperatura ambiente. Luego la mezcla resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 40 minutos. Luego la mezcla se adicionó a una suspensión agitada de 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-[4-(propano-1-sulfoniloxi)fenil]-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster (42 mg, 0.087 mmol) en DCM (1.0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se extinguió mediante la adición de agua y posteriormente se distribuyó entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x10 ml) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, columna C8, acetonitrilo en agua al 5-100% (solución amortiguadora: 0.1 M acetato de amonio). La fracción del producto se diluyó con etilacetato y se lavó con agua varias veces. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó por congelamiento para producir un sólido blanco (26 mg, 55%).

¹H-NMR(CDCl₃): 1.11 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 1H). MS: 537 (M+).

9) Propano-1-ácido sulfónico 4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoi)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Paso A 4-Bromo-1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propano-1-sulfoniloxi)fenil]-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster

Se disolvió 1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propano-1-sulfoniloxi)fenil]-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster, preparado como en el No. 8, Paso D (597 mg, 1.23 mmol) en diclorometano (15 ml) y se agregó bromo (0.06 ml, 1.23 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla resultante se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más bromo (0.06 ml, 1.23 mmol) y la mezcla se revolvió durante 20 horas más. La mezcla de la reacción se diluyó a 80 ml con diclorometano y luego se lavó con NaHCO₃ saturado (40 ml), Na₂S₂O₅ al 20% (40 ml), NaHCO₃ saturado (2x40 ml) y solución salina (40 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), filtró y concentró

125

bajo presión reducida para producir un aceite anaranjado (0.598, 73%). El material crudo se utilizó sin una purificación posterior.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.2-7.46 (m, 7H). MS: 561.

Paso B Propano-1-ácido sulfónico 4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Este compuesto se preparó de forma similar al descrito en el No. 8, Paso E, haciendo reaccionar 4-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-5-[4-(propano-1-sulfonilo)fenil]-1H-pirazol-3-ácido carboxílico etil éster con 1-clorhidrato de aminopiperidina para producir 26mg del compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 25%

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

MS: 615.

10) Metil 1-([1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4(propilsulfonil)oxilfenil)-1H-pirazol-3-il]carbonilamino)ciclopentanocarboxilato

Paso A Metil 1-clorhidrato de aminociclopentanocarboxilato

Se disolvió cloruro de tionilo (1.5 ml) en metanol (15 ml) y se vertió sobre 1-ácido aminociclopentano carboxílico (100 mg, 0.774 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. El solvente se evaporó para formar el producto (107 mg, 77%).

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

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

Una solución de 5-[4-benciloxi]fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico, preparada como en el No. 1, Paso D (59 mg, 0.130 mmol) en DCM (2 ml) se revolvió con una solución de cloruro de oxalilo (2 ml) en DCM (20 ml). Se añadió una gota de DMF y la reacción continuó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Se evaporó el solvente, se añadió DCM (2 ml) y la mezcla de cloruro de ácido se añadió a una mezcla de metil 1-clorhidrato de aminociclopentanocarboxilato (23 mg, 0.130 mmol) en DCM (2 ml) y K₂CO₃ (aq, 10 peso %, 2 ml). La reacción se continuó a

temperatura ambiente durante 3 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 para formar el producto (71 mg, 94 %).

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

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

Paso C Metil 1-([1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino)ciclopentanocarboxilato

Se agregó etearato de boron trifluor (156 μl , 1.23 mmol) a una mezcla de metil 1-([5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino)ciclopentanocarboxilato (51 mg, 0.088 mmol) y dimetil sulfida (90 μl , 1.23 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se continuó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 46 horas. Se añadió agua y DCM, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 (39 mg, 90%).

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

MS m/z 488, 490, 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso D Metil 1-([1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-{4[(propilsulfonil)oxil]fenil}-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino}ciclopentanocarboxilato

Se agregó TEA (100 μl) y luego 1-cloruro de propanosulfonilo (30 μl , 0.268 mmol) a una mezcla de metil 1-([1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino)ciclopentanocarboxilato (39 mg, 0.080 mmol) en DCM seco (1.5 ml) a -78°C . La reacción se continuó a -78°C bajo $\text{N}_2(\text{g})$ durante 1.5 horas. Se añadió agua y DCM y se aumentó la temperatura hasta la temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó mediante HPLC preparatoria (kromasil columna C8, acetato de amonio (aq, 0.1 M):acetonitrilo, el producto resultó en alrededor de 88% acetonitrilo) para formar el producto como un polvo casi blanco (17 mg, 35%).

^1H NMR (399.964 MHz) δ 7.45-7.39 (br, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m,

127

2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

HRMS calculado para $[C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_6S+H]^+$: 594.123. Encontrado: 594.121.

11) Ácido carbónico 4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster propil éster

Ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoyl)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster propil éster

1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido

carboxílico piperidina-1-il amida preparado como en el No. 1, Paso F (0.44 g, 1.00 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó trietilamina (0.28 ml, 2.24 mmol). Se agregó propil cloroformato (0.14 ml, 1.24 mmol) a 0°C, y la reacción se revolió durante 40 min., se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70 : 30 - 50 : 50) para producir 345 mg (65%) del compuesto del título. Una purificación posterior mediante HPLC preparatoria produjo 239 mg del compuesto del título.

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.71-7.18 (8H, m), 4.24 (2H, t), 2.93 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.78 (6H, m), 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, t)

MS m/z 553 (M+Na)

HPLC: 94.15%.

12) 4-[1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il]fenil tiofeno-2-sulfonato

Se agregó tiofeno-2-cloruro de sulfonilo (433 mg, 2.37 mmol) en DCM (2.5 ml) a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida preparado como en el No. 1, Paso F (200 mg, 0.45 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2.5 ml) a -78°C, bajo $N_2(g)$. La reacción se continuó a -78°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El producto se continuó purificando mediante HPLC preparatoria (kromasil columna C8, acetato de amonio (aq, 0.1 M):acetonitrilo, el producto resultó en 100% acetonitrilo) para producir un polvo casi blanco (158 mg, 60%).

128

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

HRMS calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$: 591.069. Encontrado: 591.067.

13) 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil piridina-3-sulfonato

Paso A 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil piridina-3-sulfonato

Una suspensión de piridina-3-cloruro de sulfonilo (144 mg, 0.67 mmol) en DCM (10 ml) se agregó a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparada como el Ejemplo 1, Paso F (200 mg, 0.45 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2.5 ml) a -78°C , bajo $\text{N}_2(\text{g})$. La reacción se continuó a -78°C durante 1.5 horas y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El producto se continuó purificando mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , tolueno : etilacetato, el producto resultó en 42% etilacetato) para producir el compuesto del título como un polvo (216 mg, 82%).

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

HRMS calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$: 586.108. Encontrado: 586.111.

14) *tert*-butil 12-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenoxi)etil|etilcarbamato

Paso A *tert*-butil étil(2-hidroxietil)carbamato

Se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (3.19 g, 14.6 mmol) en THF (10 ml) a 2-(etilamino)etanol (1.00 g, 11.2 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo (2.28 g).

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

129

Paso B tert-butil [2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il} fenoxi)etil]etilcarbamato

Se mezcló 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparado como el No. 1, Paso F (151.6 mg, 0.34 mmol) y tert-butil etil(2-hidroxietil)carbamato (408.6 mg, 1.73 mmol) en tolueno (1 ml) y se hizo reaccionar repetidamente en un horno microondas de un solo nodo a 180°C. El tiempo total de la reacción fue de 2 horas. Se agregó cianometilenetri-N-butilfosforano antes de cada calentamiento (cantidad total 925 mg, 3.83 mmol). Luego el solvente se evaporó y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria (kromasil columna C8, acetato de amonio (aq, 0.1 M):acetonitrilo, el producto resultó en 100% acetonitrilo) y la cromatografía instantánea (SiO₂, tolueno:etilacetato, resultó en 30% etilacetato) para producir un polvo casi blanco (125 mg, 60%).

¹H NMR (399.964 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 4.05-3.95 (br, 2H), 3.55-3.45 (br, 2H), 3.35-3.25 (br, 2H), 2.86-2.78 (br, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.08 (t, 3H). MS m/z 616, 618, 620 (M+H)⁺.

15) 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil 3-metilbutano-1-sulfonato

Se agregó 3-metilbutano-1-cloruro de sulfonilo (84 mg, 0.49 mmol) en DCM (2 ml) a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparado como en el No. 1, Paso F (100 mg, 0.23 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2 ml) a -78°C, bajo N₂(g). La reacción se continuó a -78°C durante 1 hora. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El producto se continuó purificando mediante HPLC preparatoria (kromasil columna C8, acetato de amonio (aq, 0.1 M): acetonitrilo, el producto resultó en 100% acetonitrilo) para producir un polvo casi blanco (94 mg, 72%).

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

130

HRMS calculado para $[C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_4SH-H]^+$: 579.160. Encontrado: 579.159.

16) 4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato

Se agregó 3,3-dimetilbutano-1-cloruro de sulfonilo (59 mg, 0.32 mmol) en DCM (2 ml) a una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida, preparado como en el No. 1, Paso F (103 mg, 0.23 mmol) y TEA (0.5 ml, 3.59 mmol) en DCM (2 ml) a -78°C, bajo $N_2(g)$. La reacción se continuó a -78°C durante 1 hora. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El producto se continuó purificando mediante HPLC preparatoria o (kromasil columna C8, acetato de amonio (aq, 0.1 M): acetonitrilo, el producto resultó en 100% acetonitrilo) para producir un polvo casi blanco (94 mg, 68%).

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

HRMS calculado para $[C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_4SH-H]^+$: 593.176. Encontrado: 593.176.

17) 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-[2-(1,3-dioxolano-2-il)etoxilfenil]-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida

2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (60 mg, 0.33 mmol), 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida preparado como en el No. 1, paso F (100 mg, 0.22 mmol) y carbonato de potasio (150 mg, 1.09 mmol) se llevaron a reflujo en acetonitrilo (25 ml) durante 15 horas. El solvente se evaporó, se adicionó agua y DCM, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó ($MgSO_4$). El producto se continuó purificando mediante HPLC preparatoria (kromasil columna C8, acetato de amonio (aq, 0.1 M): acetonitrilo, el producto resultó en 100% acetonitrilo) para producir un polvo casi blanco (60 mg, 49%).

1H NMR (399.964 MHz) δ 7.80-7.50 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.96-3.78 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (q, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H).

HRMS calculado para $[C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4H-H]^+$: 545.172. Encontrado: 545.172.

(3)

18) Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-4-metil--5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il] fenil éster

Paso A 1-(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Una solución de etóxido de sodio se generó a partir de metal sódico (0.18 g, 7.89 mmol) en 20 ml abs. etanol. A esta solución se agregó 2-acetil-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-etil éster de ácido butírico (1.73 g, 5.92 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución previamente preparada de 2,4-dicloro-3-cloruro de fluorodiazonio (preparada a partir de 2,4-dicloro-3-fluoroanilina (1.30 g, 7.22 mmol) en 3 ml de HCl al 24% y nitrito de sodio (0.51 g, 7.39 mmol) en 3.5 ml de agua a 0°C) se agregó en 5 porciones manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de revolver a temperatura ambiente durante 2.5 horas se añadió agua, el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (40 ml) e hidróxido de sodio (1.00 g, 25.0 mmol) se añadió 5 ml de agua. Después de hervir durante 2 horas bajo reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Después del lavado y del secado (Na_2SO_4), de la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 70:30 - 50:50) produciendo 1.37 g (31%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

Paso B 1-(2,4-Dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida

Se suspendió 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico (1.37 g, 3.43 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadieron unas gotas de DMF seguido por la adición de cloruro de oxalilo (0.87 g, 6.86 mmol). La mezcla de la reacción se llevó a reflujo durante dos horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se retiró el solvente y el ácido clorhídrico crudo redissuelto en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C, se agregó Et_3N (0.96 ml, 6.94 mmol) seguido por 1-aminopiperidina (0.37 ml, 3.62 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se

revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano (3x), los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc 50 : 50) produjo 0.79 g (48%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

Paso C 1-(2,4-Dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida

Se disolvió 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida (0.79 g, 1.66 mmol) en 40 ml de diclorometano a 0°C. Se añadió tribromuro de boron (0.32 ml, 3.31 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y se continuó revolviendo durante 2 hrs a temperatura ambiente antes de verterlo sobre agua-hielo y extraerlo con DCM (x3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (EtOAc) produjo 0.36 g (47%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

Paso D Propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

A una solución de 1-(2,4-dicloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida (0.36 g, 0.78 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó trietilamina (0.22 ml, 1.56 mmol) y la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C. Se agregó 1-cloruro de propanosulfonilo (0.22 g, 1.56 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadió agua, el producto se extrajo con DCM (x2), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. La cromatografía instantánea (hexano : EtOAc gradiente) produjo 100 mg (23%) del compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC pureza del 80%. La HPLC preparatoria produjo 40 mg del compuesto del título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.50-7.20 (7 H, m), 3.57-3.23 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.10-1.80 (6H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.10 (3H, t)

MS: 591 (M+Na). HPLC: 97.1%

19) 5-Clorotiofeno-2-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster

Se disolvió 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(4-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico piperidina-1-ilamida, preparado como en el No. 1, Paso F (100 mg, 0.22 mmol) en diclorometano seco (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó trietil amina (0.09 ml). Luego se agregó 5-clorotiofeno-2-cloruro de sulfonilo (0.54 mg, 0.24 mmol), disuelto en diclorometano seco (2 ml). La mezcla de la reacción se revolvió durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano a 20 ml y luego se lavó con agua (2x5 ml) y solución salina (5 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para producir un aceite. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa, Kromasil C8, MeCN de 5-100% en agua con 0.1M acetato de amonio. La fracción del producto se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

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

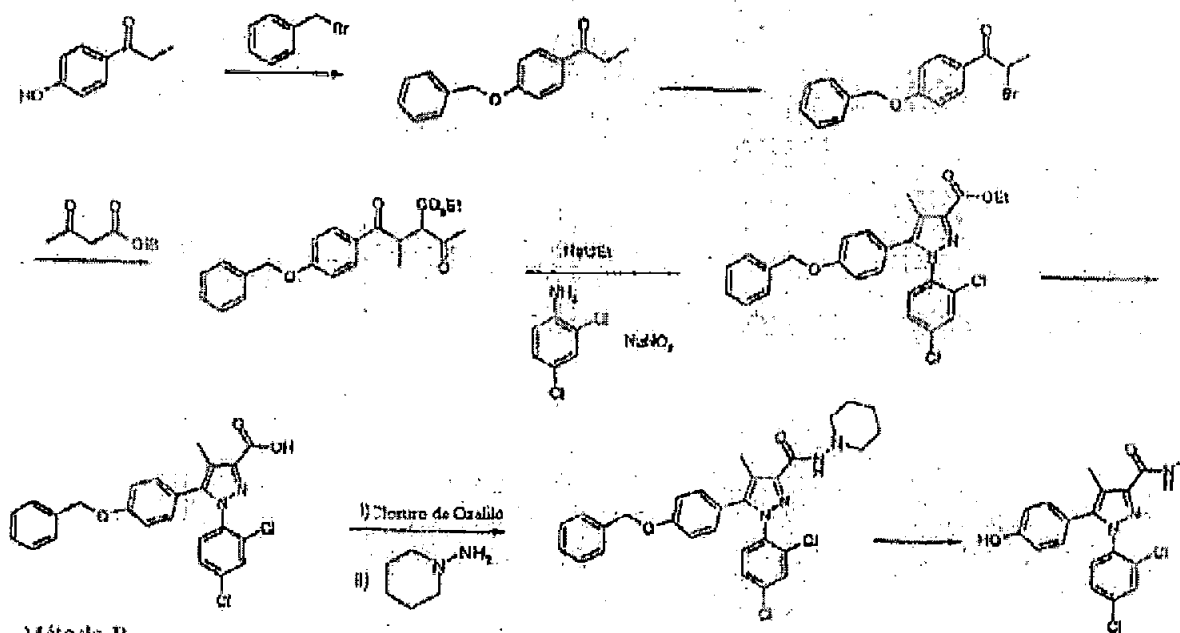
MS: 625 (M+I). HPLC: >99% de pureza.

133

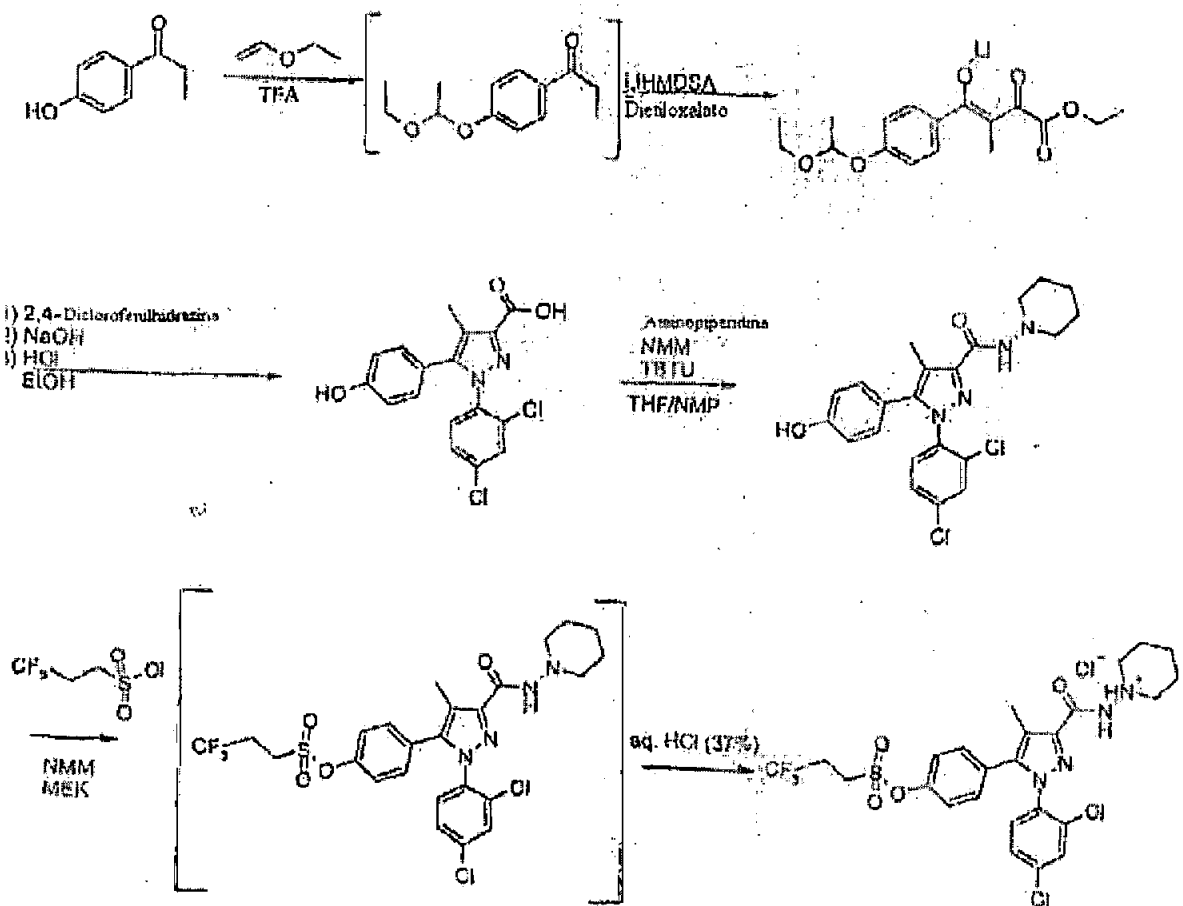
MÉTODO GENERAL DE SÍNTESIS DE BASES LIBRES

134

Método A



Método B



Reivindicaciones

135

1. Un compuesto seleccionado entre:

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

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

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-fenil éster;

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

3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

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

propano-1-ácido sulfónico-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[4-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;

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

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

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

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

tert-butil-[2-(4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenoxi)etil]etilcarbamato;

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

4-{1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-[(piperidina-1-ilamino)carbonil]-1H-pirazol-5-il}fenil 3,3-dimetilbutano-1-sulfonato;
 1-(2,4-diclorofenil)-5-{4-[2-(1,3-dioxolano-2-il)etoxi]fenil}-4-metil-N-piperidina-1-il-1H-pirazol-3-carboxamida;
 propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster; y
 5-clorotiofeno-2-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster;
 en forma de una sal de metanosulfonato, una sal hemi-1,5-naftalenodisulfonato, una sal 1,2 de ácido etanodisulfónico, una sal de clorhidrato o una sal de sulfato de hidrógeno pero excluyendo piridina-3-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster.

2. Uno o varios de los siguientes:

butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;
 butano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- o 2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
 propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;
 propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
 propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;
 4,4,4-trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;
 4,4,4-trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1- o ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster
 4,4,4-trifluorobutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

137

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

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-hidrocloruro de éster difluorofenilo;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-mesilato de éster difluorofenilo;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-2,6-difluorofenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;

3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;

3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

3,3,3-trifluoropropano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster de sulfato de hidrógeno;

3-metilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;

3-metilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;

3-metilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;

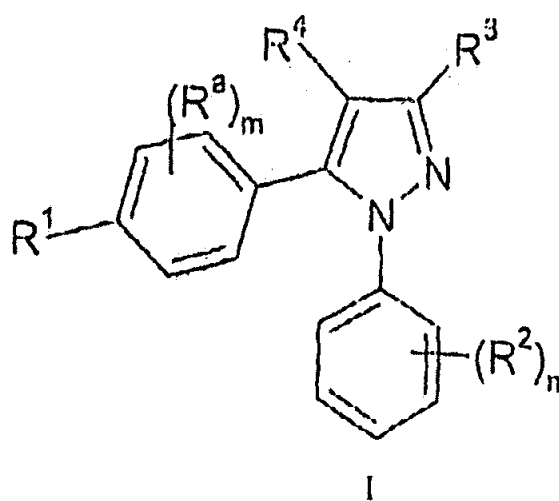
3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;

3,3-dimetilbutano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster;

propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;
 propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidin-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
 propano-1-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster de sulfato de hidrógeno;
 ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]clorhidrato de fenil éster propil éster;
 ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster propil éster mesilato;
 ácido carbónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster propil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato;
 piridina-3-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]mesilato de fenil éster;
 piridina-3-ácido sulfónico 4-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(piperidina-1-ilcarbamoil)- 2H-pirazol-3-il]fenil éster hemi-1,5-naftalenodisulfonato.

3. Un compuesto de fórmula I



donde

R¹ representa a) un grupo C₁₋₃alcoxi sustituido por uno o varios de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d independientemente representan H, un grupo C₁₋₆alquilo o un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d no sea H o iii) un grupo 1,3-dioxolano-2-ilo; b) R¹

139.
 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido opcionalmente por uno o varios de los siguientes i) fluoro ii) un grupo NR^cR^d en el cual R^c y R^d independientemente representan H, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{1-6} alcoxycarbonilo siempre que uno de R^c y R^d no sea H o iii) un grupo 1,3-dioxolano-2-ilo; c) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 o 3 y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por Z; d) un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ o $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por Z; e) un grupo de fórmula $(R^6)_3\text{Si}$ en el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo que puede ser el mismo u otro o f) un grupo de fórmula $R^b\text{O}(\text{CO})\text{O}$ en el cual R^b representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios fluoro;

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

m es 0, 1, 2 o 3;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

R^3 representa

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

en el cual X es CO o SO_2 ,

Y no está presente o representa NH sustituido opcionalmente por un grupo C_{1-3} alquilo;

y R^7 y R^8 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W; un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W;

un grupo $(C_{3-15}\text{cicloalquilo})C_{1-13}\text{alquilenos}$ sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos representados por W; un grupo $-(\text{CH}_2)_r(\text{fenil})_s$ donde r es 0, 1, 2, 3 o 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 o 2 y los grupos fenilo opcionalmente se sustituyen independientemente por uno, dos o tres grupos representados por Z;

un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros conteniendo un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

un grupo - (CH₂)_t Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 o 4, y la cadena de alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C₁₋₃alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido opcionalmente por uno, dos o tres grupos seleccionados entre un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi o halo donde el grupo alquilo y alcoxi opcionalmente se sustituyen independientemente por uno o varios fluoros;

o R⁷ representa H y R⁸ es como se define arriba;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos representan un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 8 miembros conteniendo un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o varios grupos C₁₋₃ alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo; o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo u oxazolinilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos Z;

R⁴ representa H, halo, hidroxilo, ciano, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi o un grupo C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilenos que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de estos grupos se sustituye opcionalmente por uno o varios fluoros o cianos;

Z representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquil carbamoilo y acetilo; y

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo o una amina heterocíclica seleccionada entre morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo donde la amina heterocíclica se sustituye opcionalmente por un grupo C₁₋₃alquilo o hidroxilo;

140

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

en forma de una sal de metanosulfonato, una sal hemi-1,5-naftalenodisulfonato o una sal 1,2 de ácido etanodisulfónico.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso como un medicamento.

5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un potenciador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad, de desórdenes psiquiátricos como desórdenes psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansio depresivos, depresión, desórdenes cognoscitivos, desórdenes de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, desórdenes de atención, enfermedades relacionadas con la epilepsia y trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunológicos y cardiovasculares, trastornos reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y con el sistema gastrointestinal, y cuando se indica para el abuso prolongado, la adicción y/o recaída.

7. Un método para tratar la obesidad, los desórdenes psiquiátricos, desórdenes psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, desórdenes ansio depresivos, depresión, desórdenes cognoscitivos, desórdenes de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, desórdenes de atención, enfermedades relacionadas con la epilepsia, trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de

Alzheimer, trastornos inmunológicos y cardiovasculares, trastornos reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal, y abuso prolongado, adicción y/o recaída, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 a un paciente que lo requiera.

142

8. Un compuesto como se define en y como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

101889-1 WO

1/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

143

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.005.180 MT/FOP 20060401/0.20.4rc.2.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101889-1 WO
1	Title of Invention	THERAPEUTIC AGENTS

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

144

II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KN KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV LY MA MD 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
II-10	e-mail	patents@astrazeneca.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

145

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	AHLQVIST, Matti
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHENG, Leifeng
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	LUNDQVIST, Robert
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	SÖRENSEN, Henrik
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-5-6	State of nationality	DK
III-5-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

146

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent	
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
IV-1-2	Address	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20	
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes, under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	13 August 2005 (13.08.2005)	
VI-1-2	Number	0516661.6	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

147

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (Including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	54	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	68	
Accompanying Items		paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ MAY06/011	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ MAY06/011	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	MILLER, Thomas Kerr	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

101889-1 WO

6/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

178

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

AstraZeneca AB

have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as

ASSIGNMENT/TRASPASO signed by **AHLQVIST, Matti, CHENG Leifeng, LUNDQVIST Robert and SORENSEN Henrik**

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 21st December 2007.



Gregory John Taylor
Notary Public



GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

21-12-07