



CSA625335



DVN
OK

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-46631

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOL Y SU USO MEDICO

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

A G. K 31/415

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 08 de Mayo de 2008

45



No. 08-046631- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:21:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000075

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

Paul Anthony Bradley
Kevin Neil Dack
Patrick Stephen Johnson
Sarah Elizabeth Skerrett

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003080 Fecha Octubre 26, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/054770 Fecha Mayo 18, 2007

6 Título (54) DERIVADOS DE PIRAZOL Y SU USO MEDICO

Clasificación Internacional (51) C07D 231/18, C07D 401/12, A61K 31/415, A61P
15/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 8, 2005

(31) Número de Solicitud

60/735,091

9 Comprobante de pago No. 08-34,695

Fecha Abril 30 de 2008



ANEXOS

9

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-009.534
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

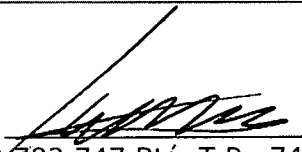
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046631- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:21:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,695
FECHA : ABRIL 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106978	29/04/2008	5,510,000.00

***** CONCEPTO *****

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

ON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

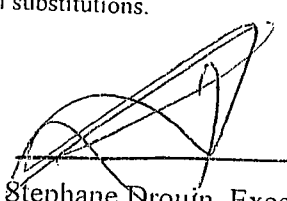
The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

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

Signature/Firma:


Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 6th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciliado en

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

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparrin
José Luis Londoño
Felipe Mendez
Simón Salazar

Of Course
Guillermo Chahin
Graciela Michel

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
17th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Ejecutivo Director de European Patents Department
mayor de edad y domiciliado
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

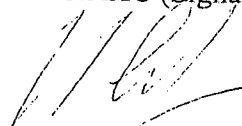
con sede principal ubicada en

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

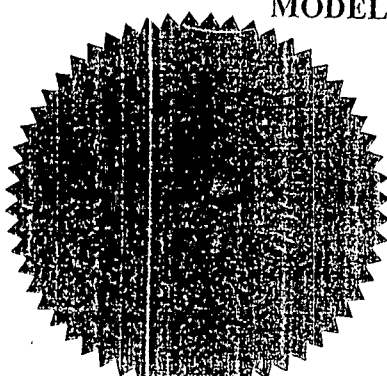
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



2

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **12 May 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H014598**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**



S. Kemsley

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Sébase que Yo, **RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK**, de primer piso, 15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que servicios consulares Blair Limitada en nombre de su cliente

PFIZER LIMITED

Ha presentado este día ante mí el documento anexo que se describe como

CESION, firmado por () Paul Anthony BRADLEY, Kevin Neil DACK, Patrick Stephen JOHNSON y Sarah Elizabeth SKERRATT. (4)

y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original adjunto con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado primer piso, 15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, Reino Unido, el 7 de Marzo de 2008.

[Firmado y sellado]

Richard Philip Godfrey Craik

Notario Público

a

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Richard Philip Godfrey Cralk
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 11 de Marzo de 2008
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. **No. H706898**
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma: D Sterling
[Firmado]

CESIÓN

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.** sociedad constituida en virtud de las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTO USADO EN TERAPIA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, de conformidad con esta cesión.

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

(Fdo) Paul Anthony Bradley

Sandwich, kent, Inglaterra – 11 octubre 2006 - Paul Anthony BRADLEY

(Fdo) Kevin Neil Dack

Sandwich, kent, Inglaterra – 11 octubre 2006 - Kevin Neil DACK

(Fdo) Patrick Stephen Johnson

Sandwich, kent, Inglaterra – 11 octubre 2006 - Patrick Stephen JOHNSON

(Fdo) Sarah Elizabeth Skerratt

Sandwich, kent, Inglaterra – 11 octubre 2006 - Sarah Elizabeth SKERRATT

P2008/75
Pfizer
11

BE IT KNOWN that I, RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK of First Floor,
15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, United Kingdom, a duly
authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client
PFIZER LIMITED.

have this day presented to me the hereto annexed document

ASSIGNMENT signed by (Assignor) Paul Anthony BRADLEY, Kevin Neil
DACK, Patrick Stephen JOHNSON and Sarah Elizabeth SKERRATT.

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 documents.

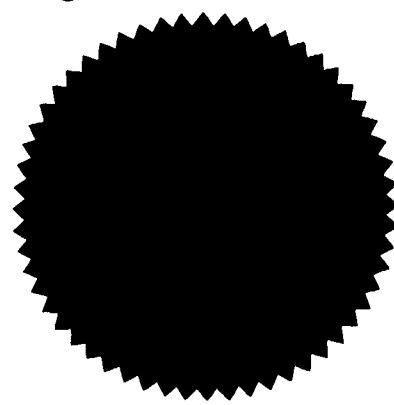
SIGNED AND SEALED at First Floor, 15/17 Broadway West Ealing, London,
W13 9DA, United Kingdom, on 7th March 2008.

15/17 Broadway West
West Ealing,
London W13 9DA



Richard Philip Godfrey Craik
Notary Public

RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK
NOTARY PUBLIC ✓



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by **Richard Philip Godfrey Craik**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. the/le **11 March 2008**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H706898**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: **DSterling**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

12

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of **England** whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

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

Paul Anthony Bradley
Sandwich, Kent, England. " October 2006 - Paul Anthony BRADLEY

Kevin Neil Dack
Sandwich, Kent, England. " October 2006 - Kevin Neil DACK

Patrick Stephen Johnson
Sandwich, Kent, England. " October 2006 - Patrick Stephen JOHNSON

Sarah Elizabeth Skerratt
Sandwich, Kent, England. " October 2006 - Sarah Elizabeth SKERRATT

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/054770 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 231/18 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

(74) Agent: DROUIN, Stéphane; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/003080

(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, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 26 October 2006 (26.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/735,091 8 November 2005 (08.11.2005) US

(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 all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRADLEY, Paul, Anthony** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **DACK, Kevin, Neil** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **JOHNSON, Patrick, Stephen** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **SKERRATT, Sarah, Elizabeth** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

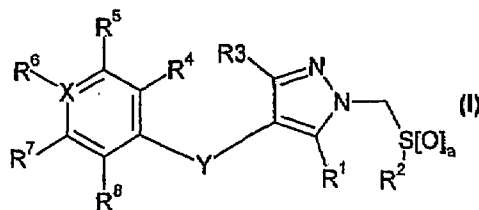
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
4 October 2007

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 AND THEIR MEDICAL USE



(57) Abstract: Compounds of formula (1), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein R^1 and R^3 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, or halogen; R^2 represents C_{1-6} alkyl, CF_3 or aryl; a represents 1 or 2; R^4 , R^5 , R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, CN or halogen, or R^4 and R^5 , or R^7 and R^8 , together with the ring to which they are attached form an aryl or heterocyclic fused ring system; X represents C or N; Y represents CH_2 or O; R^6 represents H, CN or halo, but when X represents N then R^6 represents H; may be useful

for treating endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome.

WO 2007/054770 A3

ml

Compounds Useful in Therapy

This invention relates to novel compounds, and their derivatives, which are useful in therapy and to processes for their preparation. It also relates to intermediates used in the preparation of such compounds and derivatives, compositions containing them and their uses.

Endometriosis is a common gynaecological disease that affects 10-20% women of reproductive age and manifests itself in the presence of functional ectopic endometrial glands and stroma at locations outside the uterine cavity (Prentice, A. (2001). *Bmj* 323, 93-95.). Patients with endometriosis may present with many different symptoms and severity. Most commonly this is dysmenorrhoea, but chronic pelvic pain, dyspareunia, dyschezia, menorrhagia, lower abdominal or back pain, infertility, bloating and pain on micturition are also part of the constellation of symptoms of endometriosis.

Originally described by Von Rokitansky in 1860 (Von Rokitansky, C. (1860). *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-581.), the exact pathogenesis of endometriosis is unclear (Witz, C. A. (1999). *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 42, 566-585.; Witz, C. A. (2002). *Gynaecologic & Obstetric Investigation* 53, 52-62.), but the most widely accepted theory is the implantation, or Sampson, theory (Sampson, J. A. (1927). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 14, 422-429.). The Sampson theory proposes that the development of endometriosis is a consequence of retrograde dissemination and implantation of endometrial tissue into the peritoneal cavity during menstruation. Following attachment, the fragments of endometrium recruit a vascular supply and undergo cycles of proliferation and shedding under local and systemic hormonal controls. In women with patent fallopian tubes, retrograde menstruation appears to be a universal phenomenon (Liu, D. T. (Hitchcock, A.). *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-862.). The disease often manifests itself as rectovaginal endometriosis or adenomyosis, ovarian cystic endometriomas and, most commonly, peritoneal endometriosis. The major sites of attachment and lesion growth within the pelvis are the ovaries, broad and round ligaments, fallopian tubes, cervix, vagina, peritoneum and the pouch of Douglas. At its most severe, endometriosis can cause profound structural modification to peritoneal cavity, including multi-organ adhesions and fibrosis.

Symptomatic endometriosis can be managed medically and surgically, where the intention is to remove the ectopic lesion tissue. Surgical intervention can be either conservative, aiming to preserve the reproductive potential of the patient, or comparatively radical for severe disease, involving dissection of the urinary tract, bowel, and rectovaginal septum, or total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Medical pharmacological treatments such as the androgenic therapies, danazol and gestrinone, the constellation of GnRH agonists, buserelin, goserelin, leuprolide, nafarelin and triptorelin, GnRH antagonists, cetrorelix and abarelix, as well as the progestogens, including medroxyprogesterone acetate, induce lesion atrophy by suppressing the production of estrogen. These approaches are not without unwanted side effects; danazol and gestrinone include weight gain, hirsutism, acne, mood changes and metabolic effects on the cardiovascular system. The group of GnRH agonists and

5

antagonists are found to cause a profound suppression of estrogen leading to vasomotor effects (hot flashes) and depletion of bone mineral density, which restricts their use to only six months of therapy. The group of progestogens, including medroxyprogesterone acetate, suppress the gonadotropins, but do not down-regulate ovarian estrogen production to the same extent as the GnRH analogues. The side effects include irregular bleeding, bloating, weight gain and metabolic effects on the cardiovascular system.

Uterine leiomyomas (Flake, G. P., et al. (2003). *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-1054.; Walker, C. L. (2002). *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-294.), or fibroids, are the most common benign tumours found in women and occur in the majority of women by the time they reach the menopause. Although uterine fibroids are the most frequent indication for hysterectomy in the United States, as with endometriosis, remarkably little is known about the underlying pathophysiology of the disease. As with endometriotic lesions, the presence of enlarged uterine fibroids is associated with abnormal uterine bleeding, dysmenorrhoea, pelvic pain and infertility. Outside of surgical management, medical treatments commonly used for endometriosis, such as GnRH analogues or danazol, have been shown to suppress fibroid growth by inducing a reversible hypoestrogenic state (Chrisp, P., and Goa, K. L. (1990). *Drugs* 39, 523-551.; Chrisp, P., and Goa, K. L. (1991). *Drugs* 41, 254-288.; De Leo, V., et al. (2002). *Drug Safety* 25, 759-779.; Ishihara, H., et al. (2003). *Fertility & Sterility* 79, 735-742.). However, the future disease management of both uterine fibroids and endometriosis will rely on the development of more effective, well-tolerated and safer agents than those that are currently available.

Steroidal progestins (i.e., progesterone receptor agonists) are commonly used in women's health, such as in contraception and hormone therapy and for the treatment of gynecological disorders. Recent studies in women and in nonhuman primates also indicate that progesterone receptor antagonists may have potential applications in contraception and for the treatment of reproductive disorders such as fibroids and endometriosis. Currently, all clinically available progesterone receptor agonists and antagonists are steroidal compounds. They often cause various side effects due to their functional interactions with other steroid receptors or because of effects associated with their steroidal metabolites (Winneker, Richard C. et al.; *Endocrinology and Reproductive Disorders Division, Women's Health Research Institute, Collegeville, PA, USA. Seminars in Reproductive Medicine* (2005), 23(1), 46-57).

Progesterone receptor antagonists [anti-progestins (APs)], including the founding members of the class mifepristone (RU-486; Roussel UCLAF, Romainville, France), onapristone (ZK 98 299; Schering AG), ZK 137 316 and ZK-230 211, are compounds that bind to the progesterone receptor (PR) and prevent progesterone-induced gene expression (Spitz, I. M. (2003). *Steroids* 68, 981-993.). Acting on the estrogen primed endometrium, progesterone plays an essential role in the differentiation and ductal morphogenesis of endometrial tissue, but also participates in the inhibition of myometrial contractility and the polarisation of leukocyte Th1/Th2 responses that are critical for embryo implantation and the maintenance of pregnancy. A number of studies have investigated the potential beneficial effects of anti-progestins on the signs and symptoms of endometriosis (Grow, D. R., et al. (1996). *Journal of Clinical*

Endocrinology & Metabolism 81, 1933-1939.; Kettel, L. M., et al. (1996). Fertility & Sterility 65, 23-28.; Kettel, L. M., et al. (1998). American Journal of Obstetrics & Gynaecology 178, 1151-1156.} and uterine fibroids {Eisinger, S. H., et al. (2003). Obstetrics & Gynaecology 101, 243-250.; Murphy, A. A., and Castellano, P. Z. (1994). Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology 6, 269-278.; Murphy, A. A., et al. (1995). Fertility & Sterility 63, 761-766.; Steinauer, J., Pritts, et al. (2004). Obstetrics & Gynaecology 103, 1331-1336.; Yang, Y., et al. (1996). Chinese. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynaecology] 31, 624-626.}. Unlike GnRH analogues, and other conventional pharmacological approaches, anti-progestins, especially mifepristone, appear to be able to reduce lesion- or fibroid volume, whilst maintaining a tonic level of ovarian oestrogen secretion. Such anti-progestins induce amenorrhoea and endometrial compaction, and also appear to sufficiently protect against rapid oestrogen-dependent bone loss {Grow, D. R., et al. (1996). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81, 1933-1939.}. In contrast GnRH analogues cause a rapid loss in bone mineral density, a clinical feature which limits their treatment duration to 6 months. Whilst mifepristone is a potent anti-progestin, it also has equipotent anti-glucocorticoid activity. Outside of a palliative treatment of hypercortisolism for Cushing's syndrome {Chu, J. W., et al. (2001). J Clin Endocrinol Metab 86, 3568-3573.; Sartor, O., and Cutler, G. B., Jr. (1996). Clin Obstet Gynaecol 39, 506-510.; Spitz, I. M. (2003). Steroids 68, 981-993.; Van Look, P. F., and von Hertzen, H. (1995). Human Reproduction Update 1, 19-34.}, the anti-glucocorticoid activity is an undesirable feature of mifepristone and potentially many of the steroidal classes of anti-progestins.

A further class of steroidal and non-steroidal compounds, termed the progesterone receptor modulators (PRMs, or mesoproggestins), including asoprisnil (J867, benzaldehyde, 4-[(11 β , 17 β)-17-methoxy-17-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11-yl]-, 1-oxime; Jenpharm, TAP), J912, J956, J1042, have also been described. In addition to their potential utility in hormone replacement and as contraceptives, these classes of compounds could be considered to have utility in the treatment of endometriosis and uterine leiomyoma {Chwalisz, K., et al. (2004). Semin Reprod Med 22, 113-119.; Chwalisz, K., et al. (2002). Annals of the New York Academy of Sciences 955, 373-388; discussion 389-393.; DeManno, D., et al. (2003). Steroids 68, 1019-1032.}. Asoprisnil and structurally-related PRMs differ from anti-progestins and proggestins in animal models, demonstrating partial progestogenic activity in the rabbit endometrium (McPhail's test {McPhail, M. K. (1934). Journal of physiology 83, 145-156.}) and guinea pig vagina, for instance. Pre-clinical studies with asoprisnil in primates have indicated that PRMs suppress endometrial growth and, unlike the effects of proggestins, endometrial ER and PR expression is not repressed {Chwalisz, K., et al. (2000). Steroids 65, 741-751.; DeManno, D., et al. (2003). Steroids 68, 1019-1032.; Elger, W., et al. (2000). Steroids 65, 713-723.}.

The compounds of the present invention have been found to have useful pharmaceutical properties. They may be used to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata) and menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, precocious puberty, cervical ripening, contraception (emergency), breast carcinoma, ovarian carcinoma, endometrial carcinoma, prostate carcinoma,

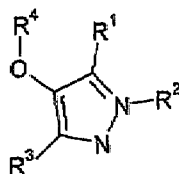
pulmonary carcinoma, testicular carcinoma, gastric carcinoma, meningioma, anxiety, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, alcohol abuse and reward, or Charcot-Marie-Tooth disease.

Particularly of interest are the following diseases or disorders: endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), and chronic pelvic pain syndrome.

In particular, the compounds and derivatives of the present invention exhibit activity as progesterone-receptor antagonists and may be useful for treatment where progesterone receptor antagonism is indicated.

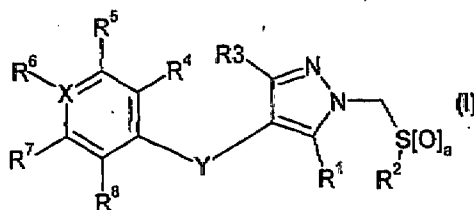
More particularly, the compounds and derivatives of the present invention may be useful for treating endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).

International Patent Application WO 02/085860 describes pyrazole derivatives of the formula:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined therein, which are modulators of HIV reverse transcriptase.

According to the present invention there is provided a compound of the formula (I),



or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein

R^1 and R^3 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, or halogen;

R^2 represents C_{1-6} alkyl, CF_3 or aryl;

a represents 1 or 2;

R^4 , R^5 , R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, CN or halogen, or R^4 and R^5 , or R^7 and R^8 , together with the ring to which they are attached form an aryl or heterocyclic fused ring system;

X represents C or N;

Y represents CH_2 or O; and

R^6 represents H, CN or halo, but when X represents N then R^6 represents H.

In the above definitions alkyl groups containing the requisite number of carbon atoms, except where indicated, can be unbranched or branched chain. Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of alkyloxy include methoxy, ethoxy, n-propyloxy, i-propyloxy, n-butyloxy, i-butyloxy, sec-butyloxy and t-butyloxy. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. The term halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

Aryl rings included within the definition of aryl are phenyl or naphthyl;

Heterocycles included within the definition of heterocyclic ring are pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, quinoliny, isoquinoliny, benzimidazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl, benzoxazolyl and quinoxaliny, together with partially or fully saturated versions thereof as well as azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, oxazepanyl, and morpholinyl.

In an embodiment of the invention R^1 represents C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl.

In a further embodiment of the invention R^2 represents C_{1-6} alkyl.

In a still further embodiment of the invention R^3 represents C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl.

In a further embodiment of the invention R^4 represents H.

In a still further embodiment of the invention R^5 represents H, C_{1-6} alkyl, or halogen.

In a further embodiment of the invention R^4 and R^5 together represent a phenyl or pyridinyl ring fused to the ring to which they are attached. Preferably R^4 and R^5 together represent a phenyl ring fused to the ring to which they are attached.

In a still further embodiment of the invention R^6 represents CN.

In a further embodiment of the invention R^7 represents H, C_{1-6} alkyl, or halogen.

In a still further embodiment of the invention R^8 represents H.

In a further embodiment of the invention R^7 and R^8 together represent a phenyl or pyridinyl ring fused to the ring to which they are attached. Preferably R^7 and R^8 together represent a phenyl ring fused to the ring to which they are attached.

In a still further embodiment of the invention Y represents O.

c9

In a further embodiment of the invention halogen represents fluoro or chloro.

Preferred compounds according to the present invention are:

- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 2-Chloro-4-(3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-fluoro-benzonitrile;
- 3-Chloro-4-(3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-3-fluoro-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-3-methoxy-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-naphthalene-1-carbonitrile;
- 5-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-quinoline-8-carbonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-quinoline;
- 4-(4-Chloro-3-fluoro-phenoxy)-3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
- 3,5-Dicyclopropyl-4-(3,4-difluoro-phenoxy)-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
- 3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-4-(3,4,5-trifluoro-phenoxy)-1H-pyrazole;
- 3,5-Dicyclopropyl-4-(3,5-difluoro-phenoxy)-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
- 3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-4-(2,4,5-trifluoro-phenoxy)-1H-pyrazole;
- 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
- 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
- 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(1-Methanesulfonylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(3,5-Di-tert-butyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3-tert-Butyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(5-tert-Butyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3-Chloro-5-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(5-Chloro-3-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-trifluoromethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-ethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-(propane-2-sulfonylmethyl)-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-(2-methyl-propane-2-sulfonylmethyl)-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(1-Benzenesulfonylmethyl-3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
- 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;

4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfinylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

The above described embodiments of the invention may be combined with one or more further embodiments such that further embodiments are provided wherein two or more variables are defined more specifically in combination. For example, within the scope of the invention is a further embodiment wherein the variables R1, R2 and L all have the more limited definitions assigned to them in the more specific embodiments described above. All such combinations of the more specific embodiments described and defined above are within the scope of the invention.

Pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of formula (I) according to the invention include salts, solvates, complexes, polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs, stereoisomers, geometric isomers, tautomeric forms, and isotopic variations of compounds of formula (I). Preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) comprise salts, solvates, esters and amides of the compounds of formula (I). More preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) are salts and solvates.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases that form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemi-salts of acids and bases may also be formed, for example, hemi-sulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula I may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;

- 91
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
 - (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-

stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

As indicated above, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I), which may have little or no pharmacological activity themselves, can be converted into compounds of formula I having the desired activity, for example by hydrolytic cleavage, when administered into, or onto, the body. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality ($-\text{OH}$), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) is replaced by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkanoyloxymethyl}$; and

- (ii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality ($-NH_2$ or $-NHR$ where $R \neq H$), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C_1-C_{10}) alkanoyls.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Thus within the scope of the invention are envisaged the metabolites of the compounds of formula (I) when formed *in vivo*.

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counter ion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the

diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.



Isotopically-labelled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof).

The compounds of the present invention may be administered in combination with COX inhibitors. Thus in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more COX inhibitors as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

COX inhibitors useful for combining with the compounds of the present invention include, but are not limited to:

- (i) ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, fenbufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, prapoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, tiaprofenic acid, fluprofen, bucloxic acid, indomethacin, sulindac, tolfmetin, zomepirac, diclofenac, fenclofenec, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acetyl salicylic acid, indometacin, piroxicam, tenoxicam, nabumetone, ketorolac, azapropazone, mefenamic acid, tolfenamic acid, diflunisal, podophyllotoxin derivatives, acemetacin, droxicam, floctafenine, oxyphenbutazone, phenylbutazone, proglumetacin, acemetacin, fentiazac, clidanac, oxipinac, mefenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid, flufenisal, sudoxicam, etodolac, pirofen, salicylic acid, choline magnesium trisalicylate, salicylate, benorylate, fentiazac, clopinac, feprazone, isoxicam and 2-fluoro-a-methyl[1,1'-biphenyl]-4-acetic acid, 4-(nitrooxy)butyl ester (See Wenk, *et al.*, *Europ. J. Pharmacol.* 453:319-324 (2002));
- (ii) meloxicam, (CAS registry number 71125-38-7; described in U.S. Patent No. 4,233,299), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;

- (iii) celecoxib (US Patent No. 5,466,823), valdecoxib (US Patent No. 5,633,272), deracoxib (US Patent No. 5,521,207), rofecoxib (US Patent No. 5,474,995), etoricoxib (International Patent Application Publication No. WO 98/03484), JTE-522 (Japanese Patent Application Publication No. 9052882), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- (iv) Parecoxib (described in U.S. Patent No. 5,932,598), which is a therapeutically effective prodrug of the tricyclic Cox-2 selective inhibitor valdecoxib (described in U.S. Patent No. 5,633,272), in particular sodium parecoxib;
- (v) ABT-963 (described in International Patent Application Publication No. WO 00/24719)
- (vi) Nimesulide (described in U.S. Patent No. 3,840,597), flosulide (discussed in J. Carter, Exp.Opin.Ther.Patents, 8(1), 21-29 (1997)), NS-398 (disclosed in U.S. Patent No. 4,885,367), SD 8381 (described in U.S. Patent No. 6,034,256), BMS-347070 (described in U.S. Patent No. 6,180,651), S-2474 (described in European Patent Publication No. 595546) and MK-966 (described in U.S. Patent No. 5,968,974);
- (vii) darbufelone (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 8381 (Pharmacia, described in U.S. Patent No. 6,034,256), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb, described in U.S. Patent No. 6,180,651), MK-966 (Merck), L-783003 (Merck), T-614 (Toyama), D-1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), 6-dioxo-9H-purin-8-yl-cinnamic acid (Glaxo Wellcome), and S-2474 (Shionogi).

The compounds of the present invention may be administered in combination with PDE5 inhibitors. Thus in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more PDEV inhibitors as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

PDEV inhibitors useful for combining with compounds of the present invention include, but are not limited to:

- (i) Preferably 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil, e.g. as sold as Viagra®) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756); 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxy phenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 98/49166); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy) pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy]pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxy

ethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl}-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8); 5-[2-*iso*-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15); 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66); 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis®), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8; 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil, LEVITRA®) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433; the compound of example 11 of published international application WO93/07124 (EISA); compounds 3 and 14 from Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-chlorobenzyl)amino-6,7,8-trimethoxyquinazoline; N-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-propoxyphenyl]sulfonyl]-1-methyl-2-pyrrolidine propanamide ["DA-8159" (Example 68 of WO00/27848)]; and 7,8-dihydro-8-oxo-6-[2-propoxyphenyl]-1H-imidazo[4,5-g]quinazoline and 1-[3-[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-7,8-dihydro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-yl]-4-propoxyphenyl]carboxamide; 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (TA-1790); 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzene sulfonamide (DA 8159) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- (ii) 4-bromo-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]-3(2H)pyridazinone; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidine-carboxylic acid, monosodium salt; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-methylcyclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)one; furazlocillin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-one; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridylmethylamino)-6-(3-(4-chlorophenyl)propoxy)-3-(2H)pyridazinone; 1-methyl-5-(5-morpholinoacetyl-2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidinecarboxylic acid, monosodium salt; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO 96/26940); Pharmaprojects

No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 and FR226807 (Fujisawa); and Sch-51866.

Preferably the PDEV inhibitor is selected from sildenafil, tadalafil, vardenafil, DA-8159, and 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one. Most preferably the PDE5 inhibitor is sildenafil and pharmaceutically acceptable salts thereof. Sildenafil citrate is a preferred salt.

The compounds of the present invention may be administered in combination with a V1a antagonist. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more V1a antagonists as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

A suitable vasopressin V1a receptor antagonist is, for example, (4-[4-Benzyl-5-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl), which is Example 26 in WO 2004/37809. A further example of a suitable vasopressin V1a receptor antagonist is 8-chloro-5-Methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraazo-benzo[e]azulene, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is Example 5 in WO 04/074291.

Further examples of vasopressin V1a receptor antagonists for use with the invention are: SR49049 (Relcovaptan), atosiban (Tractocile®), conivaptan (YM-087), VPA-985, CL-385004, Vasotocin and OPC21268. Additionally, the V1a receptor antagonists described in WO 01/58880 are suitable for use in the invention.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an alpha adrenergic receptor antagonist (also known as α -adrenoceptor blocker, α -receptor blocker or α -blocker). Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more alpha adrenergic receptor antagonists as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

α_1 -Adrenergic receptor antagonists useful for the present invention include, but are not limited to, terazosin (US Patent No. 4,026,894), doxazosin (US Patent No. 4,188,390), prazosin (US Patent No. 3,511,836), bunazosin (US Patent No. 3,920,636), alfuzosin (US Patent No. 4,315,007), naftopidil (US Patent No. 3,997,666), tamsulosin (US Patent No. 4,703,063), silodosin (US Patent No. 5,387,603), phentolamine and phentolamine mesylate (US Patent No. 2,503,059), trazodone (US Patent No. 3,381,009), indoramin (US Patent No. 3,527,761), phenoxybenzamine (US Patent No. 2,599,000), rauwolfia alkaloids (natural product from the shrub Rauwolfia serpentina), Recordati 15/2739 (WO 93/17007), SNAP 1069 (WO 94/08040 e.g. 3, compound 9, page 77 & table 3, page 86), SNAP 5089 (WO 94/10989), RS17053 (US-5,436,264), SL 89.0591 (EP 435749), and abanoquil (EP 100200); the compounds disclosed in International Application Publication No. WO 03/076427 in particular 5-

cyclopropyl-7-methoxy-2-(2-morpholin-4-ylmethyl-7,8-dihydro[1,6]-naphthyridin-6(5H)-yl)-4(3H)-quinazolinone (example 11), and the compounds disclosed in International Application Publication No. WO 98/30560 in particular 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline (example 19); and pharmaceutically acceptable derivatives thereof. Preferred α -adrenergic receptor antagonists are doxazosin, 5-cyclopropyl-7-methoxy-2-(2-morpholin-4-ylmethyl-7,8-dihydro[1,6]-naphthyridin-6(5H)-yl)-4(3H)-quinazolinone and 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline and pharmaceutically acceptable derivatives thereof. The mesylate salt of 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline is of particular interest (see WO 01/64672).

α_2 -Adrenergic receptor antagonists suitable for the present invention include dibenamine (DE 824208), tolazoline (US Patent No. 2,161,938), trimazosin (US Patent No. 3,669,968), efaroxan (EP 71368), yohimbine (MR Goldberg et al, Pharmacol. Rev. 35, 143-180 (1987)), idazoxan (EP 33655), and clonidine (US Patent No. 3,202,660);

Non-selective α -adrenergic receptor antagonists suitable for the present invention include dapiprazole (US Patent No. 4,252,721);

The compounds of the present invention may be administered in combination with an 5-alpha reductase inhibitor. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more 5-alpha reductase inhibitors as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

5-alpha reductase inhibitors include inhibitors of 5-alpha reductase isoenzyme 2. Suitable compounds for use in the present invention are PROSCAR® (also known as finasteride, US Patent 4,377,584 and 4,760,071), compounds described in WO 93/23420, EP0572166, WO 93/23050, WO 93/23038, WO 93/23048, WO 93/23041, WO 93/23040, WO 93/23039, WO 93/23376, WO 93/23419, EP0572165, and WO 93/23051.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an agent which lowers estrogen levels, or which antagonises the estrogen receptor. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more agents which lower estrogen levels, or antagonise the estrogen receptor, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

Agents which lower estrogen levels include gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists, GnRH antagonists and estrogen synthesis inhibitors. Agents which antagonise the estrogen receptor, i.e. estrogen receptor antagonists, include anti-estrogens.

GnRH agonists suitable for the present invention include leuprorelin (Prostap - Wyeth), buserelin (Suprefact - Shire), goserelin (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelin (De-capeptyl - Ipsen), nafarelin (Synarel - Searle), deslorelin (Somagard - Shire), and histrelin/supprelin (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).

GnRH antagonists suitable for the present invention include teverelix (also known as antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetrorelix (Cetrotide - ASTA Medica), and ganirelix (Orgalutran - Organon).

Anti-estrogens suitable for the present invention include tamoxifen, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifene (see Coombes et al. (1995) Cancer Res. 55, 1070-1074), raloxifene or EM-652 (Labrie, F et al, (2001) J steroid Biochem Mol Biol, 79, 213).

Estrogen synthesis inhibitors suitable for the present invention include aromatase inhibitors. Examples of aromatase inhibitors include Formestane (4-OH androstenedione), Exemestane, Anastrozole (Arimidex) and Letrozole.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an alpha-2-delta ligand. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more alpha-2-delta ligands, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

Examples of alpha-2-delta ligands for use in the present invention are those compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, generally or specifically disclosed in US4024175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO-A-99/31075, particularly 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO-A-99/21824, particularly (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, WO-A-03/082807, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, WO-A-2004/039367, particularly (2S,4S)-4-(3-fluoro-phenoxy-methyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline, EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 and WO-A-02/28881, all of which are incorporated herein by reference.

Preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention include: gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are (3S,5R)-3-amino-5-methyloctanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methylnonanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethylheptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyloctanoic acid, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Particularly preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are selected from gabapentin, pregabalin, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an oxytocin receptor antagonist. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more oxytocin antagonists, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

Examples of oxytocin receptor antagonists suitable for the present invention are atosiban (Ferring AB), borusiban (Ferring AB), TT-235 (Northwestern University), and AS-602305 (Serono SA).

The contents of the published patent applications mentioned above, and in particular the general formulae of the therapeutically active compounds of the claims and exemplified compounds therein, are incorporated herein in their entirety by reference thereto.

The compounds of the present invention may also be administered in combination with any one or more of the following

- (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Estrogen receptor agonist;
- (iii) Angiogenesis inhibitor;
- (iv) VEGF inhibitor;
- (v) Kinase inhibitor;
- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Androgen receptor modulator;

432

-19-

- (viii) Androgen receptor agonists;
- (ix) Androgen receptor antagonists;
- (x) Prostanoid receptor agonist;
- (xi) Prostanoid receptor antagonist;
- (xii) Prostaglandin synthetase inhibitor;
- (xiii) Bioflavanoid;
- (xiv) Alkylating agent;
- (xv) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
- (xvi) Topoisomerase I inhibitor;
- (xvii) Metalloprotease inhibitor; or
- (xviii) Progesterone modulator.

Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and any one or more of the following

- (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Estrogen receptor agonist;
- (iii) Angiogenesis inhibitor;
- (iv) VEGF inhibitor;
- (v) Kinase inhibitor;
- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Androgen receptor modulator;
- (viii) Androgen receptor agonists;
- (ix) Androgen receptor antagonists;
- (x) Prostanoid receptor agonist;
- (xi) Prostanoid receptor antagonist;
- (xii) Prostaglandin synthetase inhibitor;
- (xiii) Bioflavanoid;
- (xiv) Alkylating agent;
- (xv) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
- (xvi) Topoisomerase I inhibitor;
- (xvii) Metalloprotease inhibitor; or
- (xviii) Progesterone modulator,

as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

Generally, compounds of the invention will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

37

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art. The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(D-lactic-co-glycolic) acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges,

fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume

-24-

may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately

retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range <1mg to 1000 mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from <1 mg to 1000 mg, while an intravenous dose may only require from <1 mg to 500 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

As used herein, the terms "treating" and "to treat", mean to alleviate symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms. The term "treatment" includes alleviation, elimination of causation (either on a temporary or permanent basis) of, or prevention of symptoms and disorders associated with endometriosis and/or uterine leiomyoma. The treatment may be a pre-treatment as well as a treatment at the on-set of symptoms.

The compounds of the present invention may be tested in the screens set out below:

1.0 *In vitro* functional assay for progesterone receptor (PR) antagonism

The assay for PR antagonism takes advantage of the extensively reported modulation of alkaline phosphatase (AP) expression in human breast T47D mammary carcinoma cells (Beck et al., D. P. (1993). The progesterone antagonist RU486 acquires agonist activity upon stimulation of cAMP signalling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 4441-4445; Fensome et al. (2002). New progesterone receptor antagonists: 3,3-disubstituted-5-aryloxindoles. *Bioorg Med Chem Lett* 12, 3487-3490; Zhang et al., (2002a). 6-Aryl-1,4-dihydro-benzo d 1,3 oxazin- 2-ones: a novel class of potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 45, 4379-4382; Zhang et al., (2003). Novel 6-aryl-1,4-dihydrobenzo d oxazine-2-thiones as potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13, 1313-1316; Zhang et al., (2002b). Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 787-790; Zhang, Z. et al., (2000). In vitro characterization of trimegestone: a new potent and selective progestin. *Steroids* 65, 637-643.}. In the presence of progesterone, endogenous AP expression is induced in T47D cells and is

inhibited by compounds possessing PR antagonistic activity. In the absence of progesterone any agonist activity is also observed as an induction of AP activity. By running the assay in two formats (+/- progesterone (P4)), compounds behaving as PR antagonists, agonists or partials can be identified.

The materials required to grow T47D cells and perform the progesterone-induced AP assay are outlined in Table 1.

Reagent	Supplier	Catalogue number
T47D human mammary carcinoma cells	American tissue culture collections; http://www.atcc.org/	HTB-133
Dimethyl sulphoxide (DMSO)	Sigma	D2650
Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM)	Gibco	21969-035
DMEM without phenol red	Gibco	31053-028
L-Glutamax, 200 mM	Gibco	35050-038
Charcoal stripped foetal calf serum (CS-FCS)	GlobePharm	
Phosphate buffered saline (PBS)	Gibco	14190-094
Foetal bovine serum (FBS)	Sigma	F-7524
BD Great EscAPe SEAP Chemiluminescence Detection kit	Fisher	K2041-1
Progesterone (P4)	Sigma	P-6149
Pluronic-F127	Molecular Probes	P6867
RU486 (Mifepristone)	Sigma	M-8046

Table 1.

Assay media (agonist format): DMEM without phenol red + 5% CS-FCS + 2 mM Glutamax.

Assay media (antagonist format): DMEM without phenol red + 5% CS-FCS + 2 mM Glutamax + 10 nM P4.

Briefly, T47D cells are grown by propagating in DMEM + 10% FBS + 2 mM Glutamax at 37°C/5% CO₂. At 80-90% confluence, the media is exchanged for phenol red free DMEM + 5% CS-FCS (Assay media) and cultured for a further 24 hrs at 37°C/5% CO₂. T47D cells are then plated at 2.5 x 10⁴ cells/well in 100 µL assay media in sufficient 96 well plates for the assay, in triplicates of each condition. For example, for a 5 point IC₅₀ curve on one compound, this is equivalent to 36 wells (2 x 18 wells, ± P4). These plates are then cultured for 24 hrs at 37°C/5% CO₂, leaving the outside wells blank by the addition of 200 µL PBS.

A 10 mM stock solution of compounds is prepared in DMSO (stored -20°C in 10 µL aliquots). A 10 mM DMSO stock of RU486 is used as a standard pure PR antagonist. The compounds under investigation are added to assay medium, or a mixture of 0.05% pluronic acid in PBS, ± 10 nM P4 to give a final concentration of 20 µM (i.e. 10 µL of the 10 mM stock to 5 µL assay medium ± 10 nM P4). The samples are mixed thoroughly and serial dilutions of compounds from 10 µM to 0.1 nM in a 96 well plate, are prepared as follows:

The outside wells are left blank. Assay medium (225 µL) is added to one half of the plate (- P4), rows 3-8, and to the other half of the plate, assay medium + 10 nM P4. To row 2, 250 µL of the top concentration

-27-

of compound ($20 \mu\text{M} \pm 10 \text{ nM}$ P4) is added. $25 \mu\text{L}$ of the 20 mM stock from row 2 is removed and added to the $225 \mu\text{L}$ of assay medium $\pm 10 \text{ nM}$ P4 in row 3 and thoroughly mixed. This process is repeated down the plate to row 7 to achieve serial dilutions. The vehicle control is adjusted to contain 0.1% DMSO (i.e. $20 \mu\text{L}$ to 10 mL assay medium $\pm 10 \text{ nM}$ P4 to give a concentration of 0.2% DMSO, add $250 \mu\text{L}$ to row 8).

$100 \mu\text{L}$ of reagent from the dilution plates are transferred into the corresponding wells containing T47D

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		20 μM - P4			20 μM - P4			
3		2 μM			2 μM			
4		200 nM			200 nM			
5		20 nM			20 nM			
6		2 nM			2 nM			
7		0.2 nM			0.2 nM			
8		0 nM vehicle			0 nM vehicle			
9								

cells in $100 \mu\text{L}$ assay medium, to give a final concentration of $10 \mu\text{M}$ to 0.1 nM compound (5 nM P4 antagonist format). The cells were incubated for 20 hrs at $37^\circ\text{C}/5\% \text{ CO}_2$, then media is removed, cells washed with PBS ($200 \mu\text{L}$) and lysed by placing the cells at -80°C for 15 min and thawing at room temp. The Freeze-thaw lysis is repeated, then PBS ($50 \mu\text{L}$) is added to each well. After 5 min, $30 \mu\text{L}$ of CSPD chemiluminescent substrate solution (final 0.06125 mM , 1.25 mM substrate solution x 20 dilution with chemiluminescent enhancer, Great EscAPE SEAP Chemiluminescence Detection kit) is added to each well and mixed. The plates are incubated for 30 mins at room temperature and luminescence measured on a luminometer (VICTOR, Wallac).

The assay is performed in triplicate, in the agonist format (no exogenous P4), sigmoid fitting of the results is expressed as alkaline phosphatase induction (luminescence, arbitrary units or % with maximal progesterone response as 100%) by the test compounds. In this format, the EC_{50} value is defined as the drug concentration required to produce a 50% induction of AP activity compared with 5 nM alone. Compounds with agonism, or partial agonism, that is an induction of AP activity which is sub-maximal to that induced by P4, are discarded in this way. In the antagonist format (5 nM P4), curve fitting the results is expressed as alkaline phosphatase inhibition by the test compounds. In this format, the IC_{50} value is defined as the drug concentration required to produce a 50% inhibition of AP activity compared with 5 nM alone. For the purposes of compounds exemplified here, the IC_{50} values are less than $5 \mu\text{M}$. In a preferred embodiment, the IC_{50} value is less than 500 nM . In a more preferred embodiment, the IC_{50} is less than 50 nM .

2.0 *In vitro* functional assay for glucocorticoid activity (GR)

A SW1353 cell line, stably transfected with a full length GR construct and mouse mammary tumour virus (MMTV)-luciferase (Luc) reporter is used to perform the *in vitro* functional assay for glucocorticoid activity in this assay. The materials required to grow SW1353-MMTV-GR-Luc cells and perform the assay are indicated below, or outlined in Table 1.

SW1353-MMTV-GR-Luc cells, grown in DMEM containing 10% FBS, 2 mM glutamax and G418 (0.5 mg/mL, Gibco cat no. 10131-027), are plated at 0.5×10^4 cells/well (384 well black tissue culture clear bottom plates (Greiner cat no. 781091)) in 30 μ L using a Multidrop micro and are incubated at 37°C, 5% CO₂ overnight. The culture media is replaced with assay media (30 μ L; DMEM- phenol red containing 1 mg/L insulin, 2g/L lactalbumin hydrolysate and ascorbate (0.5 mg/L), added just prior to use) for at least 4 hrs prior to dosing. The assay is performed in two formats, an antagonist format in which test compounds are assessed for their ability to block the effect of 20 nM dexamethasone on luciferase activity, and an agonist format. A separate 384 plate is used to assess compounds in both formats.

A Genesis robot is used to dilute and stamp out $\frac{1}{2}$ log unit (11 point) dose responses (starting at 1 μ M final; 16 compounds/384 well plate) from a 96 well plate containing 4 mM stock concentrations of compounds to be tested. The compounds under investigation are diluted in to assay medium + 3.75% DMSO, or a mixture of 0.05% pluronic acid in PBS. A dexamethasone and RU-486 (1 μ M final) positive control are prepared from concentrated stocks. A MATRIX Platemate is used to transfer 10 μ L of diluted compounds to plates and either 10 μ L of media or standards, so that the final volume of the assay is 50 μ L. The cells and compounds are incubated at 37°C, 5% CO₂ overnight. The Steady-Glo LuciLite reagent (Promega cat no. E2520) is then re-constituted and 30 μ L added per well, left in the dark for 5 mins and then the plate is read on a Wallac luminescence counter. All data points are measured in duplicate

In the agonist format, sigmoid fitting of the results, expressed as luciferase induction (% of maximal dexamethasone response) by the test compounds, is achieved and EC₅₀ value is determined. In the antagonist format, results are expressed as luciferase inhibition by the test compounds and an IC₅₀ value is determined.

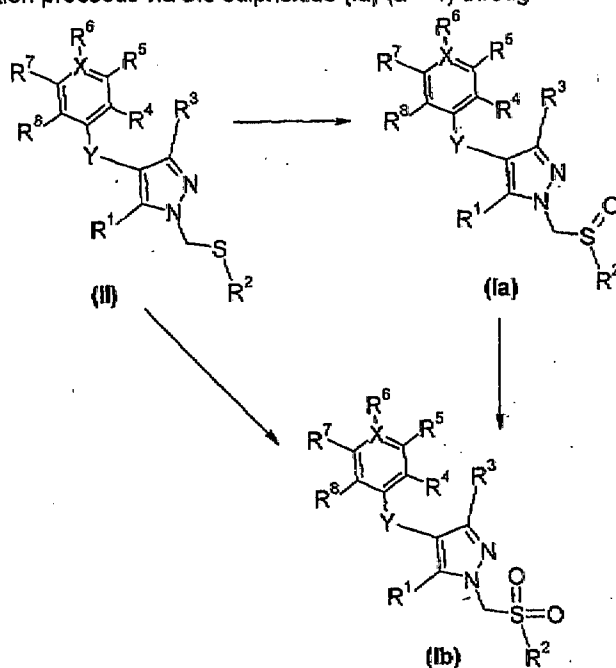
3.0 *In vivo* assessment for progesterone receptor antagonism using the McPhail's assay

The classical quantitative assessment of progestogenic activity is the McPhail's assay, performed in the immature rabbit (McPhail, 1934).

All of the compounds according to the formula (I) can be prepared by conventional routes such as the procedures described in the general methods presented below, or by the specific methods described in the Examples section, or by similar methods thereto. The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the compounds of formula (I), in addition to any novel intermediates used therein.

In the following general methods, R^1 to R^8 , X, Y and a are as previously defined for a compound of formula (I) unless otherwise stated.

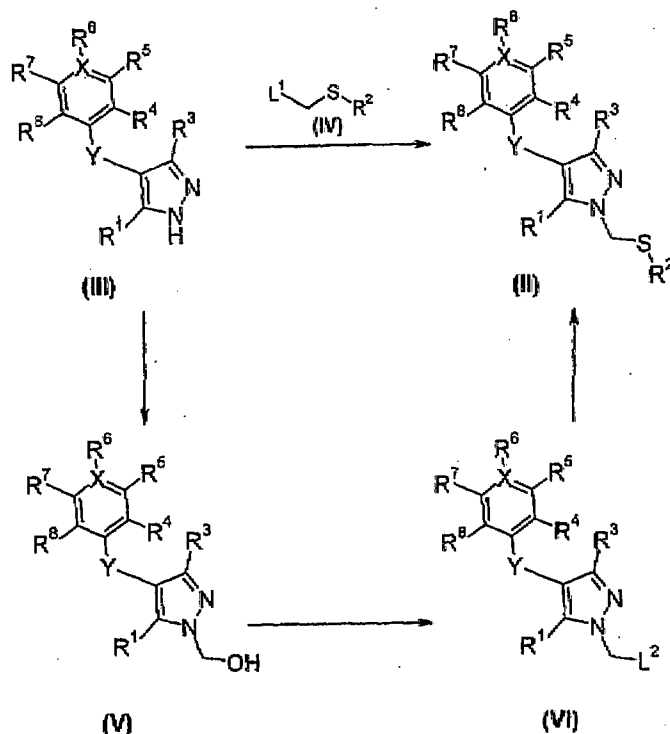
In **Scheme 1** below, compounds of formula (I) may be prepared by the oxidation of a compound of formula (II). The oxidation proceeds via the sulfoxide (Ia) ($a = 1$) through to the sulphone (Ib) ($a = 2$):



Scheme 1

Many suitable oxidants and oxidising conditions are available in the scientific literature for converting sulphides to sulfoxides and sulphones. In particular, a preferred method is reaction with Oxone[®] in a solvent mixture such as methanol and water, at temperatures from ambient to reflux.

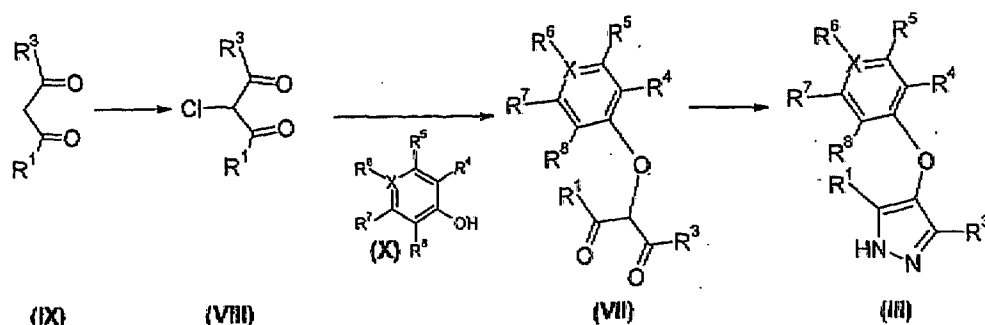
In **Scheme 2** below, sulphides of formula (II) may be prepared by alkylation of pyrazoles, of formula (III), with compounds of formula (IV) (where L^1 is a leaving group, such as chlorine), and a suitable base, such as potassium *tert*-butoxide, in a suitable solvent, such as dimethoxyethane, at temperatures from ambient to reflux.



Scheme 2

Alternatively sulphides of formula (II) may be prepared from compounds of formula (VI), where L² is a leaving group such as chlorine, by reaction with a thiolate salt of formula R²SM⁺, where M⁺ is a cation such as Na⁺, K⁺ or Cu⁺, in a suitable solvent, such as 1,4-dioxane, dimethylformamide or tetrahydrofuran. The compounds of formula (IV) can be prepared by activation of the hydroxyl of compounds of formula (V), to form a leaving group L². Preferably when L² is chlorine this may be achieved with thionyl chloride in dichloromethane. The compounds of formula (V) may be prepared by reaction of compounds of formula (III) with a source of formaldehyde, such as aqueous formaldehyde. When R¹ ≠ R³ in compounds of formula (III) then the resultant compounds of formula (II), (V) and (VI) can exist as optionally separable regioisomers with R¹ and R³ transposed.

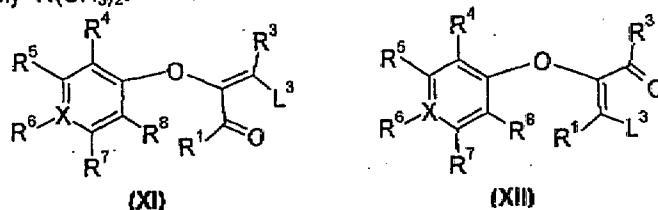
In Scheme 3 below, compounds of formula (III), when Y is O, may be prepared by the condensation of a compound of formula (VII) with hydrazine or a salt or hydrate thereof, optionally in the presence of an acid or a base. The base is preferably a tertiary amine base, such as triethylamine. The acid is preferably acetic acid. In a typical procedure, a solution of the compound of formula (VII) in a suitable solvent, such as ethanol, is treated with hydrazine, or the salt or hydrate thereof, and, if used, the appropriate acid or base, at a temperature of from room temperature to the reflux temperature of the solvent. In a preferred procedure, the reaction mixture in ethanol and acetic acid is heated under reflux.



Scheme 3

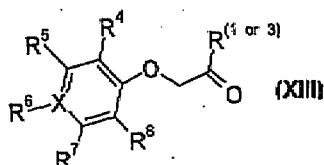
Compounds of formula (VII) may be prepared by reaction of compounds of formula (VIII) with compounds of formula (X) and a suitable base, such as cesium carbonate, in a solvent such as acetone. Compounds of formula (VIII) are either commercially available or may be prepared by the reaction of a compound of formula (IX) with a chlorinating reagent. In a typical procedure, a cooled solution of the compound of formula (IV), in a suitable solvent, such as acetonitrile, is treated first with tetrabutylammonium bromide and chlorotrimethylsilane, and then dry dimethylsulphoxide.

Functional equivalents of compounds of formula (VII) may also be used in this reaction. These include compounds of formula (XI) or (XII) below, in which L^3 is a suitable leaving group; preferably $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, more preferably $-N(CH_3)_2$.

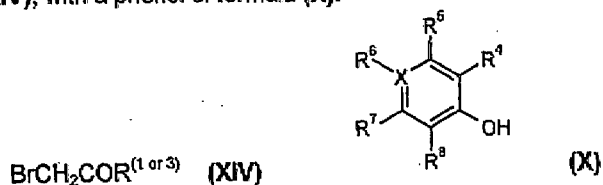


Thus, a compound of formula (III) may be prepared by the condensation of a compound of formula (XI) or (XII), with hydrazine, or a salt or hydrate thereof, optionally in the presence of an acid or a base (the base preferably being a tertiary amine base, such as triethylamine, and the acid preferably being acetic acid). In a typical procedure, a solution of the compound of formula (XI) or (XII), in a suitable solvent (such as ethanol) is treated with hydrazine, or the salt or hydrate thereof, and, if used, the appropriate acid or base, at a temperature of from room temperature to the reflux temperature of the solvent. In a preferred procedure, the reaction mixture is heated under reflux. Compounds of formula (XI) or (XII), are particularly suitable for the synthesis of compounds of formula (I), in which R^1 , or R^3 , respectively, represents H.

Compounds of formula (XI) in which R^1 is H, and compounds of formula (XII) in which R^3 is H, and L^3 is dimethylamino, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIII), below, with dimethylformamide dimethylacetal at an elevated temperature, preferably at about 100°C.

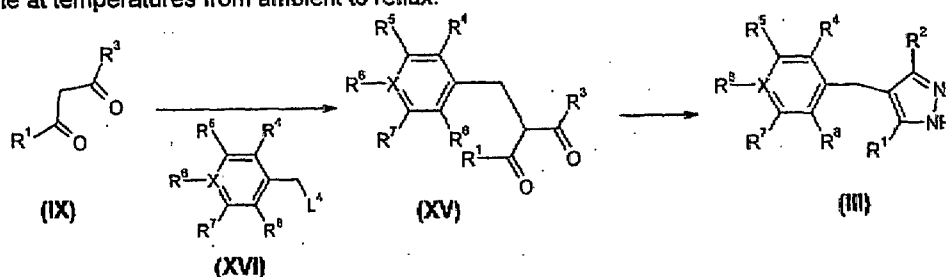


Compounds of formula (XIII) are either commercially available or may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV), with a phenol of formula (X):



In a typical procedure, a solution of the compound of formula (XIV), in a suitable solvent, such as acetone, is treated with a suitable base, such as caesium carbonate, and the compound of formula (X). In a preferred procedure, the reaction mixture is heated, for example under reflux. Optionally, a nucleophilic catalyst, such as sodium iodide or tetrabutylammonium iodide, may be added.

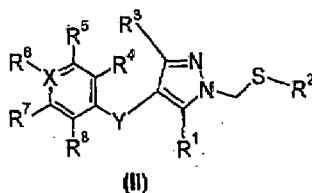
In Scheme 4 below, compounds of formula (III), wherein Y represents CH₂, may be prepared in a similar method to that described in Scheme 3, by condensation of a compound of formula (XV) with hydrazine. Compounds of formula (XV) may be prepared by alkylation of compounds of formula (IX) with compounds of formula (XVI), where L⁴ is a leaving group such as chlorine, bromine or iodine, with a suitable base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or 2-butanone at temperatures from ambient to reflux.



Scheme 4

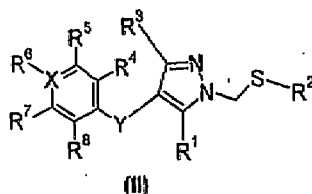
It will be appreciated by those skilled in the art that, in many cases, compounds of the formula (I) may be converted into other compounds of the formula (II) by functional group transformations.

Thus, according to a further aspect of the invention, there is provided a process for preparing compounds of Formula (I) wherein a=1, which comprises oxidising a compound of formula (II):



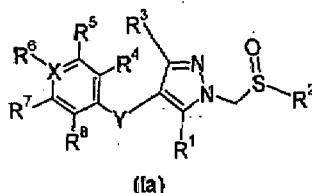
wherein R^1 - R^8 , X and Y are as defined above.

Furthermore, there is provided a process for preparing compounds of Formula (I) wherein $a=2$, which comprises oxidising a compound of formula (II):



wherein R^1 - R^8 , X and Y are as defined above.

Furthermore, there is provided a process for preparing compounds of Formula (I) wherein $a=2$, which comprises oxidising a compound of formula (Ia):



wherein R^1 - R^8 , X and Y are as defined above.

Also within the scope of the invention are intermediate compounds of formula (II), as hereinbefore defined, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for compounds of formula (I). The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

When preparing compounds of formula (I) in accordance with the invention, it is open to a person skilled in the art to routinely select the form of compound of formula (II), that provides the best combination of features for this purpose. Such features include the melting point, solubility, processability and yield of the intermediate form and the resulting ease with which the product may be purified on isolation.

The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity, are more stable, have fewer side effects or are more selective, or have other more useful properties than the compounds of the prior art.

Thus the invention provides:

- (i) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

- 
- (iii) a pharmaceutical formulation including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipients, diluent or carrier;
 - (iv) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use as a medicament;
 - (v) the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome;
 - (vi) use as in (v) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
 - (vii) a method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof;
 - (viii) a method as in (vii) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
 - (ix) intermediates of the formulae (II);

The following preparations and examples illustrate the preparation of the compounds of formula (I).

¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad.

The following abbreviations have been used throughout:

HRMS	high resolution mass spectrometry;
LRMS	low resolution mass spectrometry;
hplc	high performance liquid chromatography;
nOe	nuclear Overhauser effect;
m.p	melting point;
CDCl ₃	deuteriochloroform;
D ₆ -DMSO	deuterodimethylsulphoxide;
CD ₃ OD	deuteromethanol

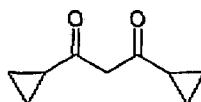
The Preparations and Examples that follow illustrate the invention but do not limit the invention in any way. All starting materials are available commercially or described in the literature. All temperatures are in °C. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (9385). Thin layer

MS

chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 plates (5729). " R_f " represents the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate. Melting points were determined using a Gallenkamp MPD350 apparatus and are uncorrected. NMR was carried out using a Varian-Unity Inova 400MHz NMR spectrometer or a Varian Mercury 400MHz NMR spectrometer. Mass spectroscopy was carried out using a Finnigan Navigator single quadrupole electrospray mass spectrometer or a Finnigan aQa APCI mass spectrometer.

Where it is stated that compounds were prepared in the manner described for an earlier Preparation or Example, the skilled person will appreciate that reaction times, number of equivalents of reagents and reaction temperatures may be modified for each specific reaction, and that it may nevertheless be necessary or desirable to employ different work-up or purification conditions.

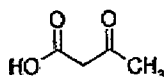
Preparation 1: 1,3-Dicyclopropyl-propane-1,3-dione



Methylcyclopropanecarboxylate (20.2 ml, 286.3 mmol) was added to a stirred solution of 1-cyclopropylethanone (9 ml, 152.4 mmol) in dimethylsulfoxide (25 ml). Sodium methoxide powder (10.8 g, 200 mmol) was added, and the reaction was stirred at 55°C for 8 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with toluene, neutralised with 6M hydrochloric acid, and then extracted with toluene. The combined extracts were washed with sodium carbonate, dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo* to provide the title compound (14.9 g, 78%) as a mixture 2:1 enol:ketone forms.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.79-0.87 (m, 4H), 0.98-1.01 (m, 4H), 1.46-1.51 (m, 2H-enol), 1.93-1.97 (m, 2H-keto), 3.70 (s, 2H-keto), 5.65 (s, 1H-enol); LRMS: APCI $^+$: m/z 153 [MH^+]; APCI $^-$: m/z 151 [M-H^-]

Preparation 2: 3-Oxobutanoic acid



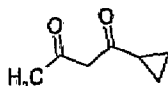
Sodium hydroxide (37.9 g, 947 mmol) was dissolved in water (770 ml) and added to a solution of 3-oxobutanoic acid methyl ester (100 g, 861 mmol), at room temperature, over 20 minutes. The reaction mixture was stirred for 18 hours, after which time it was quenched with ammonium sulfate (700 g) and acidified slowly with a solution of concentrated hydrochloric acid (21.5 ml) in water (250 ml), with ice cooling. The reaction mixture was then extracted with diethyl ether (6 x 200 ml) and the combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, and concentrated under reduced pressure to provide the title compound (58.2 g, 60%) as a pale yellow oil, which was a mixture of keto:enol tautomers.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2.00 (s, 3H-enol), 2.30 (s, 3H-keto), 3.51 (s, 2H-keto), 5.02 (s, 1H-enol).

Wd

-36-

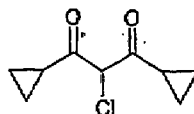
Preparation 3: 1-Cyclopropyl-1,3-butanedione



Magnesium turnings (3.04 g, 125 mmol), suspended in methanol (145 ml), were heated to reflux under nitrogen for 1 hour, then cooled to room temperature and the β -keto acid from **Preparation 2** (25.5 g, 250 mmol) dissolved in methanol (25 ml) was added dropwise, with ice-cooling. The reaction mixture was stirred for 1 hour, at room temperature, and then the solvent was removed under reduced pressure to give the magnesium salt of the acid. Meanwhile, cyclopropane-carboxylic acid (9.91 ml, 125 mmol) was dissolved in dimethylformamide (200 ml). Carbonyldiimidazole (22.4 g, 138 mmol) was then added portionwise, under nitrogen, at 0°C. This reaction mixture was stirred for 1.5 hours, and then the magnesium salt from above was added as a solution in *N,N*-dimethylformamide (100 ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 92 hours, and then it was poured into 2M aqueous hydrochloric acid (85 ml), followed by dilution with water (170 ml). The mixture was extracted with diethyl ether (6 x 200 ml), and the combined organic extracts were then washed with brine (3 x 200 ml), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residual orange oil was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane:diethyl ether (100:0 then 90:10 then 80:20, by volume) to provide the title compound (7.39 g, 24%) as a yellow oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0.83-0.95 (m, 2H), 1.06-1.10 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 1H), 2.00 (s, 3H); LRMS (electrospray) : m/z 149 [MNa^+].

Preparation 4: 2-Chloro-1,3-dicyclopropyl-1,3-propanedione

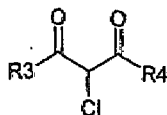


Chlorotrimethylsilane (36 ml, 296 mmol) was added dropwise to a stirred solution of tetrabutylammonium bromide (1.54 g, 5 mmol) in dry acetonitrile (100 ml) at room temperature, under nitrogen. The resulting solution was cooled in ice, and the diketone of **Preparation 1** (15 g, 98.7 mmol), as a solution in acetonitrile (30 ml), was added dropwise, followed by dry dimethylsulphoxide (20 ml, 296 mmol). The reaction was allowed to warm slowly to room temperature, and stirred for 18 hours. The mixture was diluted with water, stirred for 10 minutes and then extracted with diethyl ether (50 ml). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted again with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:diethyl ether (20:1, by volume) to provide the title compound as a 2:7 mixture of keto:enol tautomers (12.1g, 66%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.01-1.07 (m, 4H), 1.16-1.21 (m, 4H), 2.23-2.28 (m, 2H-keto), 2.39-2.44 (m, 2H-enol), 5.07 (s, 1H-keto); LRMS: APCI $^+$: m/z 187 [MH^+]; APCI $^-$ m/z 185 [M-H^-]

Preparations 5 to 8

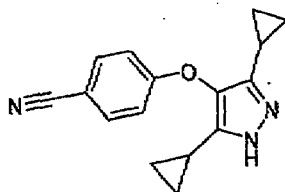
The compounds of the following preparations having the general formula:



were prepared by a similar method to that of Preparation 4, using the appropriate diketone as starting material.

Prep No	R3, R4	Analytical Data
5	Me, cPr	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.01-1.04 (m, 2H), 1.14-1.20 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.43 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 161 [MH ⁺]; APCI ⁺ m/z 159 [M-H] ⁺ ; (62% yield).
6	Et, Et	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.12 (t, 6H), 2.59 (q, 4H), 4.77 (s, 0.2H, diketone), 15.50 (s, 0.8H, enol); LRMS (thermospray): m/z 180 [MNH ₄ ⁺]; (15% yield).
7	tBu, tBu	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.25 (brs, 18H), 5.65 (s, 1H); LRMS APCI ⁺ m/z 217 [M-H] ⁺ ; (95% yield).
8	Me, tBu	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.25 (brs, 9H), 2.25 (s, 3H), 5.65 (s, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 177 [MH ⁺]; APCI ⁺ m/z 159 [M-H] ⁺ ; (70% yield).

Preparation 9: 4-(3,5-Dicyclopropyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile

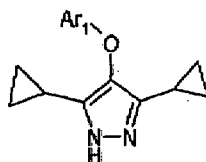


Step 1: A mixture of chlorodiketone from Preparation 4 (48.2 g, 258 mmol), 4-cyanophenol (37 g, 310 mmol), cesium carbonate (101 g, 310 mmol) and acetone (1200 ml) was heated under reflux for 4 hours. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between diethyl ether (1000 ml) and water (300 ml). The layers were separated and the organic layer was washed with water (2 x 500 ml). The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:dichloromethane in a ratio of 1:1 until product began to elute, and then in a ratio of 1:2 to complete elution. The solvent was evaporated to provide the intermediate 4-(1-cyclopropanecarbonyl-2-cyclopropyl-2-oxo-ethoxy)-benzonitrile as a solid (44.1 g). [NB – This intermediate can be optionally purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane mixtures or taken on to Step 2 as crude diketone]

Step 2: The 4-(1-cyclopropanecarbonyl-2-cyclopropyl-2-oxo-ethoxy)-benzonitrile (44 g, 162 mmol) was dissolved in acetic acid (500 ml). A solution of hydrazine hydrate (8.7 ml, 179 mmol) in ethanol (50 ml) was then added at room temperature and the reaction mixture was heated to 90°C for approximately 3 hours. The solvents were then evaporated under reduced pressure and the residues were partitioned between diethyl ether (600 ml) and dilute aqueous ammonium hydroxide (25 ml concentrated ammonium hydroxide in 500 ml water), and the layers were separated. The aqueous layer was further extracted with diethyl ether (3 x 200 ml) and the combined organic layers were washed with water (2 x 50 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The solid was slurried in diisopropyl ether (50 ml), filtered and rinsed with diisopropyl ether (2 x 30 ml) and pentane (2 x 100 ml) to provide the title compound (39.5 g, 58%) as a colourless solid.

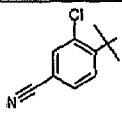
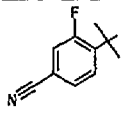
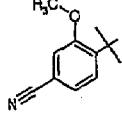
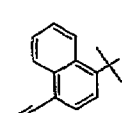
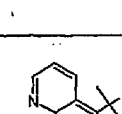
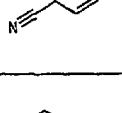
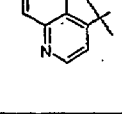
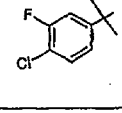
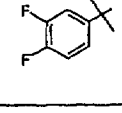
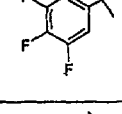
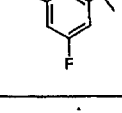
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.76-0.81 (m, 8H), 1.59-1.65 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS: APCI⁺: m/z 266 [MH⁺]; APCI⁻: m/z 264 [M-H]⁻.

Preparations: 10 to 24

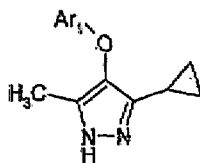


Compounds of the general formula given above were prepared by a using a method similar to Preparation 9 using the chlorodiketone from Preparation 4, and the appropriate phenol (Ar₁OH available commercially, or from Preparations 42 or 45) as the starting materials.

Prep No	Ar ₁ -	Analytical Data
10		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.75-0.86 (m, 8H), 1.59-1.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.52 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 280 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 278 [M-H] ⁻ (45% yield)
11		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.75-0.81 (m, 8H), 1.60-1.66 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 6.67 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 294 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 292 [M-H] ⁻ . (55% yield)
12		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.76-0.79 (m, 4H), 0.82-0.85 (m, 4H), 1.59-1.64 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.60 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 300 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 298 [M-H] ⁻ . (50% yield)
13		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.76-0.87 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 284 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 282 [M-H] ⁻ . (48% yield)

Prep No	Ar ₁ -	Analytical Data
14		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.76-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 300 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 298 [M-H] ⁻ . (35% yield)
15		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 284 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 282 [M-H] ⁻ . (38% yield)
16		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.77-0.81 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.20 (m, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 296 [MH ⁺]. (25% yield)
17		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.73-0.79 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.76 (dd, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.50 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 316 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 314 [M-H] ⁻ . (25% yield)
18		¹ H-NMR (400MHz, d-6 acetone): δ = 0.72-0.80 (m, 8H), 1.69 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.93 (dd, 1.76 Hz, 1H), 9.13 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 317 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 315 [M-H] ⁻ . (22% yield)
19		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.77 (d, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.72 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 292 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 290 [M-H] ⁻ . (35% yield)
20		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.30 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 293 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 291 [M-H] ⁻ . (43% yield)
21		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.07 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 277 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 275 [M-H] ⁻ . (46% yield)
22		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.75-0.86 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 6.57 (m, 2H), 8.96 (s, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 295 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 293 [M-H] ⁻ . (40% yield)
23		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.48 (m, 3H), 7.4 (brs, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 277 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 275 [M-H] ⁻ . (41% yield)
24		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.75-0.86 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.02 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 295 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 293 [M-H] ⁻ . (41% yield)

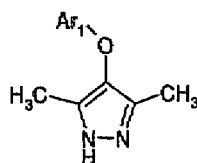
Preparations: 25 to 26



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Preparation 9** using the chlorodiketone from **Preparation 5**, and the appropriate phenol (Ar_1OH available commercially, or from **Preparations 42**), as the starting materials

Prep No	Ar_1	Analytical Data
25		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.77-0.81 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.52 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 254 [MH^+]; APCI ⁻ : m/z 252 [M-H]; (71% yield)
26		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.76-0.82 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 6.64 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 268 [MH^+]; APCI ⁻ : m/z 266 [M-H]; (62% yield)

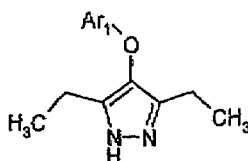
Preparation 27



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Preparation 9** using commercial 3-chloro-2,4-pentanedione and the appropriate phenol (Ar_1OH) as the starting materials.

Prep No	Ar_1	Analytical Data
27		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2.12 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 6.62 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 242 [MH^+]; APCI ⁻ : m/z 240 [M-H]; (55% yield)

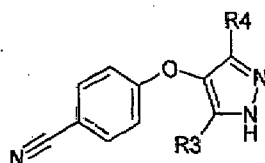
Preparations: 28 to 29



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Preparation 9** using the chlorodiketone from **Preparation 6**, and the appropriate phenol (Ar_1OH) as the starting materials.

Prep No	Ar ₁ -	Analytical Data
28		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 (t, 6H), 2.48 (q, 4H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 10.31 (brs, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 242 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 240 [M-H] ⁻ ; (45% yield)
29		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.17 (t, 6H), 2.47-2.50 (m, 10H), 6.62 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 270 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 268 [M-H] ⁻ ; (49% yield)

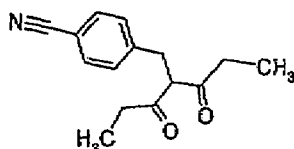
Preparations: 30 to 31



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to that described for Preparation 9 using 4-cyanophenol and the appropriate chlorodiketones described in Preparations 7 & 8 as the starting materials.

Prep No	R3, R4	Analytical Data
30	tBu, tBu	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.2 (s, 18H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 10.0 (brs, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 298 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 296 [M-H] ⁻ ; (37% yield)
31	Me, tBu	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.25 (s, 9H), 2.0 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.0 (brs, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 256 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 254 [M-H] ⁻ ; (44% yield)

Preparation 32: 4-(3-Oxo-2-propionylpentyl)benzonitrile

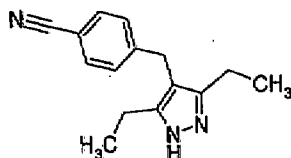


Sodium hydride (60% dispersion in oil, 3.43 g, 86 mmol) was added to a solution of 3,5-heptanedione (10 g, 78 mmol), in 2-butanone (200 ml), under nitrogen. A slight exotherm was observed during gas evolution. Sodium iodide (11.7 g, 78 mmol) was then added, followed by 4-cyanobenzyl bromide (15.29 g, 78 mmol) in 2-butanone (20 ml) and a precipitate was formed. The reaction mixture was heated at reflux for 16 hours. It was then filtered to remove the precipitate and concentrated under reduced pressure. The residue was stirred in dichloromethane (100 ml) and solid sodium bromide was removed by filtration. The dichloromethane filtrate was then washed with water (100 ml) and brine (100 ml). The organic layer was collected, dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to give an orange solid. This was slurried in diethyl ether and filtered off to provide the title compound (11.01 g, 58%) as a pale yellow solid.

55

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 3.19 (d, 2H), 3.97 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.56 (d, 2H); LRMS: APCI⁺: m/z 242 [M-H].

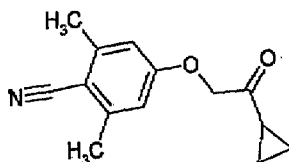
Preparation 33: 4-[(3,5-Diethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]benzonitrile



The title compound (4.9 g, 45%) was prepared by a similar method to that of Step 2 of Preparation 9 using the diketone from Preparation 32 and hydrazine as the starting materials.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (t, 6H), 2.51 (q, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.55 (d, 2H); LRMS : APCI⁺: m/z 240 [MH⁺].

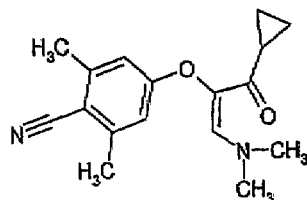
Preparation 34: 4-(2-Cyclopropyl-2-oxoethoxy)-2,6-dimethylbenzonitrile



Bromine (12.84 ml, 250 mmol) was added dropwise, over 10 minutes, to an ice-cooled solution of cyclopropylmethylketone (21 g, 250 mmol), in methanol (150 ml), under nitrogen. The reaction was allowed to proceed with the internal temperature being kept under 10°C, until decolourisation was observed. The reaction mixture was then stirred at room temperature for a further 30 minutes. Water (75 ml) was added and the reaction mixture was stirred for a further 15 minutes. The mixture was diluted with water (225 ml) and extracted 4 times with diethyl ether (4 x 250 ml). The organic layers were combined, washed with a 10% aqueous solution of sodium bicarbonate (250 ml), followed by water (250 ml), followed by brine (250 ml), then dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 2-bromo-1-cyclopropylethanone.

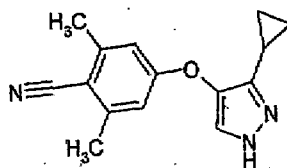
Cesium carbonate (30.7 g, 111.16 mmol) was added to a solution of 4-hydroxy-2,6-dimethylbenzonitrile (15.27 g, 101.89 mmol), in acetone (377 ml). Then 2-bromo-1-cyclopropylethanone (15.1 g, 62.6 mmol), in acetone (100 ml), was added dropwise, over 5 minutes, to the suspension and the reaction mixture was heated at reflux for 1.5 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between a saturated aqueous solution of potassium carbonate (300 ml) and dichloromethane (300 ml). The organic layer was separated and washed with brine (250 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:pentane (50:50 to 80:20, by volume) to provide the title compound (13.5 g, 64%) as a solid.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.97-1.01 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 4.71 (s, 2H), 6.61 (s, 2H); LRMS : APCI⁺: 230 [MH⁺]

Preparation 35: 4-[[*(E/Z)*-1-(Cyclopropylcarbonyl)-2-(dimethylamino)vinyl]oxy]-2,6-dimethylbenzonitrile

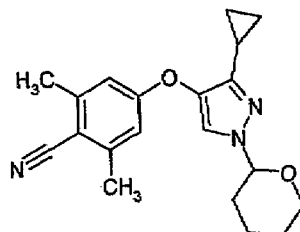
The benzonitrile of **Preparation 34** (11.8 g, 51.46 mmol) and *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (13.7 ml, 102.93 mmol) were heated at 105°C for 12 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:pentane (50:50 then 80:20 then 100:0, by volume) to provide the title compound (11.19 g, 76%) as a white solid.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.63 (brs, 2H), 0.91 (brs, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 6.69 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : 285 [MH⁺].

Preparation 36: 4-[(3-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)oxy]-2,6-dimethylbenzonitrile

The benzonitrile of **Preparation 35** (11.19 g, 39.3 mmol) was dissolved in acetic acid (62 ml). Hydrazine hydrate (2.11 ml, 43.6 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours, under nitrogen. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was partitioned between water (150 ml) and diethyl ether (200 ml). The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide the title compound (9.71 g, 98%) as a solid.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.88 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 6.70 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 10.5 (brs, 1H); LRMS : APCI⁺ : m/z 254 [MH⁺]; APCI⁻ : m/z 252 [M-H]⁻.

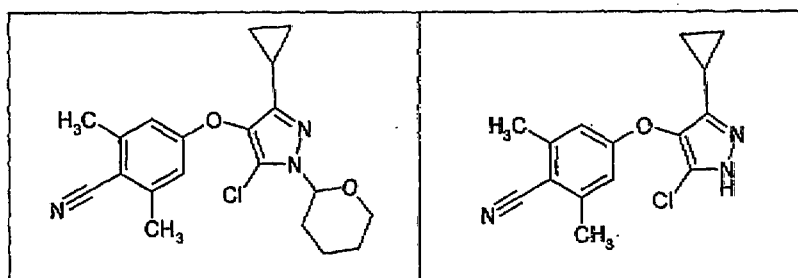
Preparation 37: 4-[(3-Cyclopropyl-1-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)oxy]-2,6-dimethylbenzonitrile

p-Toluene sulphonic acid (20 mg, 0.12 mmol) was added to a solution of the benzonitrile of **Preparation 36** (1 g, 3.94 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml). 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (664 mg, 7.9 mmol) was then added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature, under

nitrogen, for 15 hours. It was then evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and aqueous sodium bicarbonate (100 ml). The organic layer was washed with brine (50 ml), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide the title compound (1.33 g, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.74-0.79 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 3.51 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), contaminated with some 3,4-dihydro-2H-pyran; LRMS : APCI $^+$: m/z 338 [MH^+] and m/z 254 [M-THP].

Preparations 38 & 39: 4-[(5-Chloro-3-cyclopropyl-1-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)oxy]-2,6-dimethylbenzonitrile & 4-[(5-chloro-3-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy]-2,6-dimethylbenzonitrile



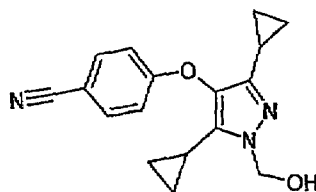
N-Chlorosuccinimide (764 mg, 5.71 mmol) was added to a solution of the pyrazole of **Preparation 37** (1.33 g, 3.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (30 ml). The reaction mixture was then heated at 50°C for 15 hours. It was then evaporated under reduced pressure, and the residue was partitioned between dichloromethane (50 ml) and water (50 ml). The organic layers were dried over sodium sulphate, filtered, and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (gradient from 2:98 to 30:70, by volume) to provide the compound of **Preparation 38** (388 mg, 18%) eluted first.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.65 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 3H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.48 (s, 7H), 3.67 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.62 (s, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 288 [(M-THP) H^+].

Further elution provided the compound of **Preparation 39** (325 mg, 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.80-0.82 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 6.65 (s, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 288 [MH^+]; APCI : m/z 286 [M-H].

Preparation 40: 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-hydroxymethyl-1H-pyrazol-4-yl-oxy)-benzonitrile



A mixture of the pyrazole from **Preparation 9** (2.9 g, 10.9 mmol) and aqueous formaldehyde (37 wt % solution in water, 40 ml) was heated to 60°C for 4 hours. The mixture was cooled and partitioned

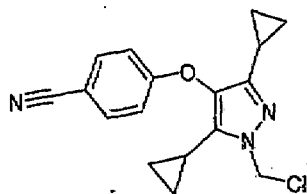
56

-45-

between ethyl acetate (100 ml) and saturated aqueous ammonium chloride (50 ml), and the layers were separated. The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride (3 x 30 ml) and then brine (30 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give crude title compound as a semi-solid (4.6 g, >100% due to impurities).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.78-0.82 (m, 8H), 1.6 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 296 [MH^+].

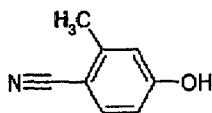
Preparation 41: 4-(1-Chloromethyl-3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile



Thionyl chloride (1.14ml, 15.2 mmol) was added to a solution of the crude hydroxymethyl pyrazole from Preparation 40 (approximately 10.9 mmol crude) in dichloromethane (50 ml). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours and then another portion of thionyl chloride (1.14ml, 15.2 mmol) was added and stirring was continued for an additional 90 minutes. The mixture was evaporated under reduced pressure and azeotroped with toluene (5 x 30 ml) to give crude title compound as a solid (3.8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.78-0.82 (m, 8H), 1.55 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 5.9 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H).

Preparation 42: 4-Hydroxy-2-methyl benzonitrile



Boron trichloride (1M in dichloromethane, 747 ml, 747 mmol) was added dropwise, at -78°C , to a suspension of commercially available 4-methoxy-2-methyl-benzonitrile (44 g, 298 mmol) and tetrabutylammonium iodide (121 g, 327 mmol) in dichloromethane (750 ml), under nitrogen, over 40 minutes. Once the addition was complete, the yellow solution was warmed to room temperature and stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was then quenched by dropwise addition of water maintaining the internal temperature below 10°C . The mixture was filtered through ArbocelTM and the layers were separated. The aqueous layers were extracted again with dichloromethane (250 ml). The organic layers were combined, washed with a sodium thiosulphate solution (150 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give thick yellow oil. Trituration of the oil in dichloromethane, followed by filtration, provided a first crop of the title compound (10.8 g, 27%) as a white solid. The filtrate was evaporated and purified by flash chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate (70:30, by volume) to provide more of the title compound as a white solid (14.4 g, 36%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.45 (d, 1H); LRMS : APCI⁺ : m/z 132 [M-H]⁻.

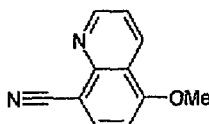
Preparation 43: Trifluoromethanesulphonic acid 5-methoxy-quinolin-8-yl ester



Trifluoromethanesulphonic anhydride (12 ml, 77.0 mmol) was added slowly, over approximately 5 minutes, to a stirred solution of 5-methoxy-quinolin-8-ol (Synth. Commun. 1997, 27(20), 3573-3579) (1.5 g, 8.6 mmol) and pyridine (5.5 ml, 68.5 mmol) in dichloromethane (34 ml) at 0°C, under nitrogen. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 16 hours. The mixture was then partitioned between dichloromethane (100 ml) and saturated aqueous ammonium chloride solution (100 ml). The organic extract was further washed with water (100 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide a crude yellow solid. Purification by flash chromatography on silica gel, eluting with 5% ethyl acetate, 95% pentane, provided the title compound as a pale yellow solid (2.62 g, 99%).

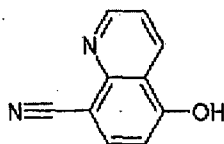
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 3 H) 6.79 (d, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 8.58 (dd, 1 H) 9.03 (dd, 1 H); LRMS : APCI⁺ : m/z 308 [MH⁺].

Preparation 44: 5-Methoxy-quinoline-8-carbonitrile



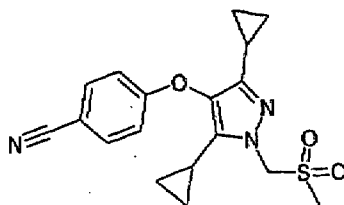
Sodium cyanide (835 mg, 17.0 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (492 mg, 0.42 mmol), copper (I) iodide (162 mg, 0.85 mmol) and the product from **Preparation 43** (2.62 g, 8.52 mmol) were mixed in a 250 ml round-bottomed flask and flushed with nitrogen. Acetonitrile (43 ml) was added and the resulting mixture was heated to reflux under nitrogen for 2 hours. The mixture was then diluted with ethyl acetate (200 ml) and filtered through ArbocelTM. The filtrate was washed with water (100 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (gradient from 10:90 to 30:70, by volume) to provide the title compound as a pale yellow solid (1290 mg, 82%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 4.08 (d, 3 H) 6.90 (d, 1 H) 7.51 (dd, 1 H) 8.06 (d, 1 H) 8.62 (dd, 1 H) 9.09 (dd, 1 H); LRMS : APCI⁺ : m/z 185 [MH⁺].

Preparation 45: 5-Hydroxy-quinoline-8-carbonitrile

To a stirred solution of the carbonitrile from **Preparation 44** (750 mg, 4.1 mmol) in 1-methyl pyrrolidinone (20 ml), at room temperature, under nitrogen, was added sodium thiophenolate (673 mg, 6.1 mmol) in one portion. The resulting mixture was heated to 200°C for 14 hours. The mixture was then partitioned between diethyl ether (100 ml) and 1N aqueous NaOH (50 ml). The aqueous phase was acidified with 1N HCl (~50 ml) and extracted with diethyl ether (2 x 50 ml), and the organic extract was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide the title compound as a yellow solid (210 mg, 30%).

¹H-NMR (400MHz, d-6 acetone): δ = 7.15 (d, 1 H), 7.63 (m, 1H) 8.11 (dd, 1 H) 8.70 (d, 1 H) 9.07 (m, 1 H) 9.09 (dd, 1 H); LRMS : APCI⁺: m/z 171 [MH⁺].

Example 1: 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile**Step 1:**

The pyrazole from **Preparation 9** (10 g, 37.7 mmol) was dissolved in dimethoxyethane (200 ml). To this solution was added potassium tert-butoxide (4.65 g, 42 mmol) and then the mixture was warmed to 60°C for 30 mins. Chloromethyl-methylsulphide (4 g, 42 mmol) was added and the reaction temperature was maintained at 60°C for 2 hours. TLC analysis indicated incomplete reaction so further portions of potassium tert-butoxide (2 g, 18 mmol) and chloromethyl-methylsulphide (2 g, 21 mmol) were added. After a further 90 minutes the reaction was cooled and partitioned between diethyl ether (500 ml) and 2N aqueous sodium hydroxide (200 ml). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (100 ml). The organic extracts were combined and washed with brine (100 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a yellow oil of the crude intermediate (4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methylsulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile). [NB – This intermediate can be optionally purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate: pentane mixtures or taken on to Step 2 as crude sulphide]

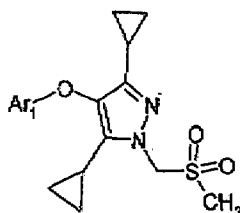
Step 2:

Oxone® (30 g, 49 mmol) was added to a solution of the intermediate from **Step 1** in methanol (500 ml) and water (40 ml). The reaction mixture was stirred at 60°C for 18 hours and a further portion of Oxone® (10 g, 16 mmol) was added. After an additional 2 hours at 60°C the mixture was partitioned between diethyl ether (800 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide (300 ml). The layers were separated and the

aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (2 x 100 ml). The organic extracts were combined and washed with brine (100 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a yellow solid. The solid was purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (1:1) to give the title compound (7.4 g). This solid was crystallised from ethanol to give pure title compound (5.4 g, 40%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.71 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 6H), 1.58 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.61 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 358 [MH^+]; mpt. 141.5-142.5°C.

Examples: 2 to 16

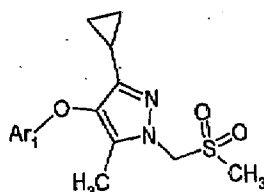


Compounds of the general formula given above were prepared by a using a method similar to **Example 1** using the pyrazoles from **Preparations 10 to 24**.

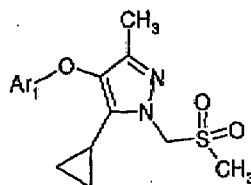
Ex No	Ar ₁	Analytical Data
2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.69-0.72 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 4H), 0.85-0.87 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.54 (d, 1H); LRMS : APCI $^+$: m/z 372 [MH^+]; Mp=140.7 to 141.3°C; (72% yield)
3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.69-0.73 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 4H), 0.83-0.88 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.64 (s, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 386 [MH^+]; (75% yield)
4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.69-0.72 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 4H), 0.87-0.90 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.61 (d, 1H); LRMS : APCI $^+$: m/z 392 [MH^+]; (85% yield)
5		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.71(m, 2H), 0.79-0.89 (m, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.56 (m, 1H); LRMS : APCI $^+$: m/z 376 [MH^+]; (88% yield)
6		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (m, 4 H) 1.60 (m, 1 H) 1.71 (m, 1 H) 3.03 (s, 1 H) 5.26 (s, 1 H) 6.82 (d, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.74 (d, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 392 [MH^+]; (75% yield)

Ex No	Ar ₁	Analytical Data
7		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.72-0.89 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.71(m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 376 [MH ⁺]; (85% yield)
8		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.72-0.85 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.20 (m, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 388 [MH ⁺]; (70% yield)
9		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.65-0.74 (m, 8H), 1.51 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 408 [MH ⁺]; (90% yield)
10		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.72-0.77 (m, 8H), 1.50 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 9.11 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 409 [MH ⁺]; (85% yield)
11		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.69-0.87 (m, 8H), 1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.72 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 384 [MH ⁺]; (69% yield)
12		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.65-0.74 (m, 8 H) 1.59 (m, 1 H) 1.73 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 6.64 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.30 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 385/387 [MH ⁺]; (80% yield)
13		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.65-0.74 (m, 8 H) 1.59 (m, 1 H) 1.73 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 6.60 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.08 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 369 [MH ⁺]; (75% yield)
14		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.73 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.13 (d, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.55 (dd, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 387 [MH ⁺]; (50% yield)
15		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.65-0.74 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.40-6.55 (m, 3H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 369 [MH ⁺]; (77% yield)
16		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 0.65-0.74 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.04 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 387 [MH ⁺]; (78% yield)

Examples: 17 to 20



regioisomer 1

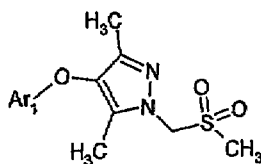


regioisomer 2

Compounds of the general formulae given above were prepared by a method similar to **Example 1** using the pyrazoles from **Preparations 25 to 26**. The regioisomers were separated using chromatography in silica gel with regioisomer 1 eluting before regioisomer 2.

Ex No	Ar ₁ -	Analytical Data
17, 18		Regioisomer 1: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 0.78-0.82 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.53 (d, 1H); LRMS : APCI⁺ : m/z 346 [MH⁺]; (35% yield) Regioisomer 2: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 0.70-0.73 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.53 (d, 1H); LRMS : APCI⁺ : m/z 346 [MH⁺]; (25% yield)
19, 20		Regioisomer 1: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.80-0.83 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.63 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 360 [MH⁺]. (30% yield) Regioisomer 2: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 0.71-0.73 (m, 2H), 0.85-0.88 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 3.05 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.59 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 360 [MH⁺]. (22% yield)

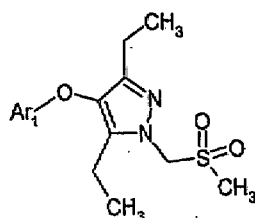
Example: 21



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Example 1** using the pyrazole from **Preparation 27**.

Ex No	Ar ₁ -	Analytical Data
21		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ= 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.60 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 334 [MH ⁺]. (86% yield)

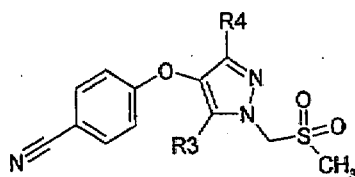
Examples: 22 to 23



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Example 1** using the pyrazoles from **Preparations 28 to 29**.

Ex No	Ar ₁ -	Analytical Data
22		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.12 (t, 6H), 2.40 (q, 2H), 2.64 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ :m/z 334 [MH ⁺]. (88% yield)
23		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (t, 6H), 2.41 (q, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.64 (q, 2H), 3.01 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.61 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 362 [MH ⁺]; (90% yield)

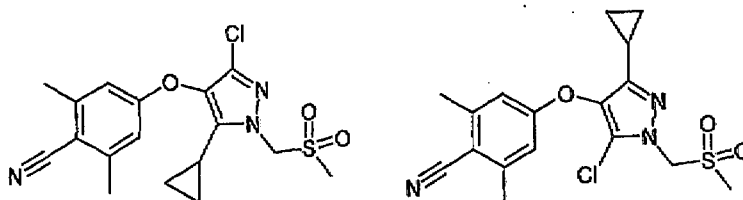
Examples: 24 to 26



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Example 1** using the pyrazoles from **Preparations 30 to 31**. The regioisomers 25 & 26 were separated by chromatography with 25 eluting before 26.

Ex No	R3, R4	Analytical Data
24	tBu, tBu	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.15 (s, 9H), 1.3 (s, 9H), 3.2 (s, 3H), 5.4 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ :m/z 390 [MH ⁺]. (50% yield).
25	Me, tBu	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.2 (s, 9H), 2.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ :m/z 348 [MH ⁺]. (10% yield).
26	tBu, Me	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.4 (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.4 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ :m/z 348 [MH ⁺]. (5% yield)

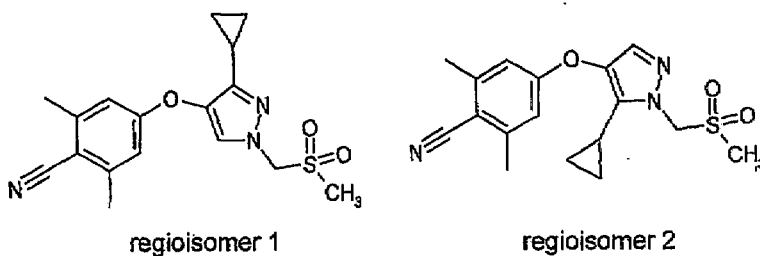
Examples 27 & 28: 4-(3-Chloro-5-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile & 4-(5-Chloro-3-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile



Examples 27 & 28 were prepared by a method similar to **Example 1** using the pyrazole from **Preparation 39**, but the regioisomers were isolated as a 40:60 mixture.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.78-0.80 (m, 2H, major regioisomer A), 0.84-0.88 (m, 4H, minor regioisomer B), 0.93-0.96 (m, 2H, A), 1.69 (m, 1H, A), 1.79 (m, 1H, B), 2.50 (s, 6H, A+B), 3.04 (s, 3H, B), 3.10 (s, 3H, A), 5.19 (s, 2H, B), 5.31 (s, 2H, A), 6.62 (s, 2H, A), 6.67 (s, 2H, B); LRMS : APCI $^+$: m/z 380 [MH^+].

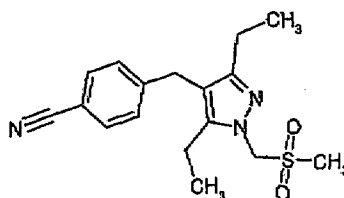
Examples: 29 & 30



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Example 1** using the pyrazole from **Preparations 36**. The regioisomers were separated using chromatography in silica gel with regioisomer 1 eluting before regioisomer 2.

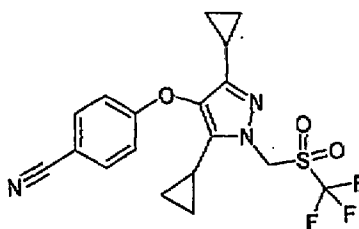
Ex No	Analytical Data
29	Regioisomer 1: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (m, 4 H) 1.66 (m, 1 H) 2.48 (s, 6 H) 2.90 (s, 3 H) 5.13 (s, 2 H) 6.70 (s, 2 H) 7.48 (s, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 346 [MH^+]; (32% yield)
30	Regioisomer 2: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (m, 2 H) 0.91 (m, 2 H) 1.77 (m, 1 H) 2.48 (m, 6 H) 3.05 (s, 3 H) 5.36 (s, 2 H) 6.65 (s, 2 H) 7.39 (s, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 346 [MH^+]; (4% yield)

66

Example 31: 4-((3,5-Diethyl-1-((methylsulfonyl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)benzonitrile

The title compound (123 mg, 87%) was prepared by a similar method to that of **Example 1** using the Pyrazole from **Preparation 33**.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.04-1.12 (m, 6H), 2.40 (q, 2H), 2.67 (q, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.56 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 332 [MH^+].

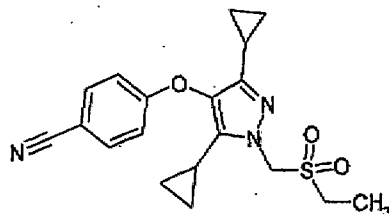
Example 32: 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-trifluoromethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile**Step 1:**

CuSCF_3 (0.21 g, 1.28 mmol) was added to a solution of the chloromethyl pyrazole of **Preparation 41** (0.2 g, 0.64 mmol) in dimethylformamide (10 ml) and stirred for 3 days at room temperature. The mixture was diluted with water (30 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 30 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (10:90) to give the sulphide intermediate (75 mg, 31%). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.78-0.82 (m, 8H), 1.25 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H). LRMS : APCI $^+$: m/z 380 [MH^+].

Step2:

Oxone $^{\circ}$ (610 mg, 1 mmol) was added to a solution of the intermediate sulphide (75 mg) from **Step 1** above in methanol (10 ml) and water (2 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and a further portion of Oxone $^{\circ}$ (244 mg, 0.2 mmol) was added. After an additional 24 hours, the mixture was partitioned between diethyl ether (30 ml) and water (30 ml). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (2 x 10 ml). The organic extracts were combined and washed with brine (10 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a brown residue. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with a gradient of 5-10% dichloromethane in pentane to give the title compound (16 mg, 20 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.65-0.90 (m, 8H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.6 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 412 [MH^+].

Example 33: 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-ethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile**Step 1:**

Sodium ethylthiolate (54 mg, 0.64 mmol) was added to a solution of the chloromethyl pyrazole of **Preparation 41** (0.2 g, 0.64 mmol) in 1,4-dioxane (5 ml) and stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was diluted with water (30 ml) and extracted with diethyl ether (2 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 30 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (10:90) to give the sulphide intermediate as a solid (135 mg, 70%).

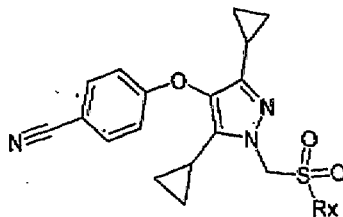
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.65-0.82 (m, 8H), 1.2 (t, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H). LRMS : APCI⁺ : m/z 340 [MH⁺].

Step2:

Oxone[®] (732 mg, 12 mmol) was added to a solution of the intermediate sulphide (135 mg) from **Step 1** above in methanol (10 ml) and water (2 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and partitioned between diethyl ether (30 ml) and water (30 ml). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (2 x 10 ml). The organic extracts were combined and washed with brine (10 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a solid residue. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with a gradient of 5-10% dichloromethane in pentane to give the title compound as a colourless solid (59 mg, 40 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.7-0.9 (m, 8H), 1.4 (t, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 3.1 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H). LRMS : APCI⁺ : m/z 372 [MH⁺].

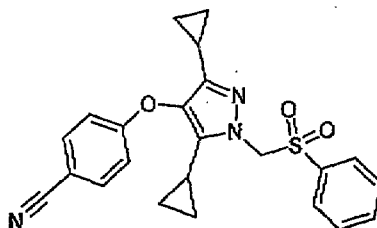
Examples: 34 & 35



Compounds of the general formula given above were prepared by a method similar to **Example 33** using the appropriate sodium alkylthiolate, followed by oxidation with Oxone®.

Ex No	Rx-	Analytical Data
34	-CH(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.7-0.9 (m, 8H), 1.4 (d, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 386 [MH ⁺]. (31% yield overall)
35	-C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.70 (m, 2H), 0.79 (m, 4H), 0.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.6 (d, 1H); LRMS (electrospray) : m/z 422 [MNa ⁺]. (29% yield overall)

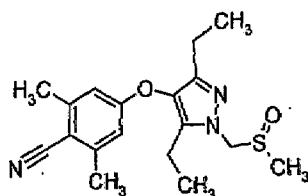
Example 36: 4-(1-Benzenesulfonylmethyl-3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile



The title compound (275 mg, 66% yield) was prepared by a similar method to that of **Example 1** using the pyrazole from **Preparation 9** (265 mg, 1 mmol) and chloromethyl phenyl sulphide in place of chloromethyl methyl sulphide in **Step 1**, followed by oxidation using Oxone®, by a similar method to **Step 2**.

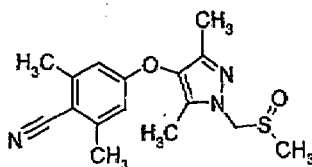
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.45 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 4H), 0.88 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.78 (m, 2H); RMS (electrospray) : m/z 420 [MH⁺]. (66% yield overall)

By controlling the equivalents of Oxone® in the oxidation of sulphide to sulphone it is possible to isolate the sulfoxide intermediate. This is illustrated by the following **Examples 37 & 38**.

Example 37: 4-({3,5-Diethyl-1-[(methylsulfinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}oxy)-2,6-dimethylbenzonitrile

Oxone® (0.5 equivalents; 120 mg, 0.2 mmol) was added to a solution of a portion of the sulphide formed after **Step 1 of Example 23** (130 mg, 0.39 mmol) in methanol (10 ml) and water (2 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, after which time it was evaporated *in vacuo* and the residue was partitioned between water (10 ml) and dichloromethane (15 ml). The organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered and then evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (1:1, by volume) to provide the title compound (100 mg, 73%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 1.09-1.14 (m, 6H), 2.40 (q, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.62-2.66 (m, 5H), 5.02 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 6.61 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 346 [MH⁺]

Example 38: 4-({3,5-Dimethyl-1-[(methylsulfinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}oxy)-2,6-dimethylbenzonitrile

The title compound (145 mg, 63%) was prepared by a similar method to that of **Example 37** using a portion of the sulphide formed after **Step 1 of Example 21** and oxone (0.5 equivalent) as the starting materials.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ= 2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 4.98 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 6.60 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 318 [MH⁺]

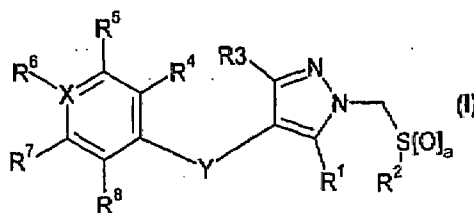
Example 39:

Examples of specific compounds, tested in **Screen 1.0** as described above for functional progesterone antagonism, are illustrated in the table below

Example No.	IC ₅₀ (nM)
3	8
5	44
17	22
19	7
20	15
23	6

CLAIMS:

1. A compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein

R^1 and R^3 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, or halogen;

R^2 represents C_{1-6} alkyl, CF_3 or aryl;

a represents 1 or 2;

R^4 , R^5 , R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, CN or halogen, or R^4 and R^5 , or R^7 and R^8 , together with the ring to which they are attached form an aryl or heterocyclic fused ring system;

X represents C or N;

Y represents CH_2 or O; and

R^6 represents H, CN or halo, but when X represents N then R^6 represents H.

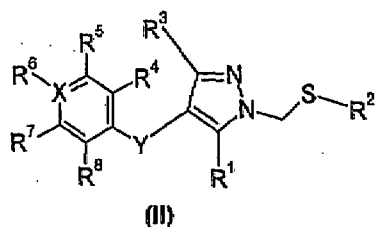
2. A compound according to claim 1, wherein R^1 represents C_{1-6} alkyl or C_{3-8} cycloalkyl.
3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R^2 represents C_{1-6} alkyl.
4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein R^3 represents C_{1-6} alkyl or C_{3-8} cycloalkyl.
5. A compound according to any of claims 1 to 4, wherein R^4 represents H.
6. A compound according to any of claims 1 to 5, wherein R^5 represents H, C_{1-6} alkyl, or halogen.
7. A compound according to any of claims 1 to 4, wherein R^4 and R^5 together represent a phenyl or pyridinyl ring fused to the ring to which they are attached.
8. A compound according to any of claims 1 to 7, wherein R^8 represents CN.
9. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R^7 represents H, C_{1-6} alkyl, or halogen.
10. A compound according to any of claims 1 to 9, wherein R^6 represents H.
11. A compound according to any of claims 1 to 10, wherein Y represents O.

yl

12. A compound according to claim 1 selected from

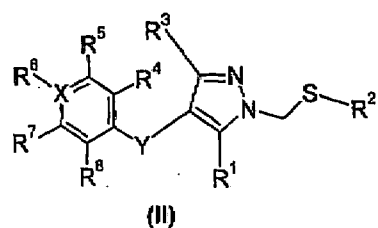
- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 2-Chloro-4-(3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-fluoro-benzonitrile;
 - 3-Chloro-4-(3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-3-fluoro-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-3-methoxy-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-naphthalene-1-carbonitrile;
 - 5-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-quinoline-8-carbonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-quinoline;
 - 4-(4-Chloro-3-fluoro-phenoxy)-3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-4-(3,4-difluoro-phenoxy)-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-4-(3,4,5-trifluoro-phenoxy)-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-4-(3,5-difluoro-phenoxy)-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-4-(2,4,5-trifluoro-phenoxy)-1H-pyrazole;
 - 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
 - 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(1-Methanesulfonylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Di-tert-butyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3-tert-Butyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(5-tert-Butyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3-Chloro-5-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Chloro-3-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-trifluoromethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-ethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-(propane-2-sulfonylmethyl)-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-(2-methyl-propane-2-sulfonylmethyl)-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(1-Benzenesulfonylmethyl-3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- and a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

13. A process for making a compound according to claim 1, wherein a represents 1, comprising oxidising a compound of formula (II):



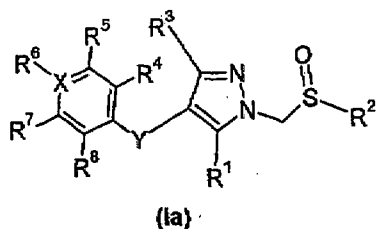
wherein R¹-R⁸, X and Y are as defined in claim 1.

14. A process for making a compound according to claim 1, wherein a represents 2, comprising oxidising a compound of formula (II):



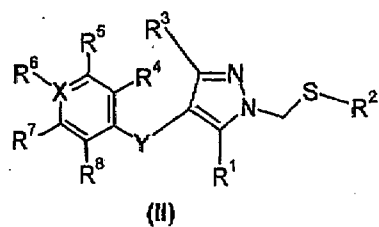
wherein R¹-R⁸, X and Y are as defined in claim 1.

15. A process for making a compound according to claim 1, wherein a represents 2, comprising oxidising a compound of formula (Ia):



wherein R¹-R⁸, X and Y are as defined above.

16. A compound of formula (II):



wherein R¹-R⁸, X and Y are as defined in claim 1.

17. A pharmaceutical formulation including a compound according to any of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.
18. A compound according to any of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use as a medicament.
19. Use of a compound according to any of claims 1 to 12 or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome.
20. Use according to claim 18 where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).
21. Method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome including treating said mammal with an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 12 or with a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof.
22. A method according to claim 20 wherein the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).

Derivados de Pirazol y su Uso Médico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y a sus derivados, que son de utilidad en terapia y a procesos para su preparación. También se refiere a intermediarios usados en la preparación de dichos compuestos y derivados, a composiciones que los contienen y a sus usos.

La endometriosis es una enfermedad ginecológica común que afecta al 10-20% de las mujeres en edad reproductiva y se manifiesta en la presencia de glándulas endometriales ectópicas funcionales y estromas en sitios externos fuera de la cavidad uterina {Prentice, A. (2001). *Bmj* 323, 93-95.}. Los pacientes con endometriosis pueden presentar muchos síntomas diferentes y distinta gravedad. Más comúnmente, es dismenorrea, pero dolor pélvico crónico, dispareunia, disquexia, menorragia, dolor abdominal inferior o dolor de espalda, infertilidad, hinchazón y dolor en la micción también son parte de la constelación de síntomas de la endometriosis.

Originalmente descrita por Von Rokitansky en 1860 {Von Rokitansky, C. (1860). *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-581.}, la patogénesis exacta de la endometriosis no es clara {Witz, C. A. (1999). *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 42, 566-585.; Witz, C. A. (2002). *Gynaecologic & Obstetric Investigation* 53, 52-62.}, pero la teoría más ampliamente aceptada es la implantación, o la teoría de Sampson {Sampson, J. A. (1927). *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 14, 422-429.}. La teoría de Sampson propone que el desarrollo de endometriosis es una consecuencia de la diseminación retrógrada y la implantación de tejido endometrial en la cavidad peritoneal durante la menstruación. Según la unión, los fragmentos del endometrio reclutan un suministro vascular y se someten a ciclos de proliferación y difusión bajo controles hormonales locales y sistémicos. En mujeres con trompas de Falopio patentes, la menstruación retrógrada parece ser un fenómeno universal {Liu, D. T. (Hitchcock, A.). *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-862.}. La enfermedad se manifiesta a menudo como endometriosis rectovaginal o adenomiosis, endometriomas quísticos ovárico y, más comúnmente, endometriosis peritoneal. Los principales sitios de unión y crecimiento de la lesión dentro de la pelvis son los ovarios, los ligamentos anchos y redondos, los trompas de Falopio, cuello, vagina, peritoneo y el saco de Douglas. Siendo muy severa, la endometriosis puede causar una modificación estructural profunda a la cavidad peritoneal, incluyendo adhesiones multiorgánicas y fibrosis.

La endometriosis sintomática se puede controlar médica y quirúrgicamente, siendo la intención eliminar el tejido lesionado ectópico. La intervención quirúrgica

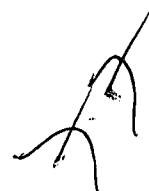
puede ser conservativa, con el fin de preservar el potencial reproductivo de la paciente, o bien comparativamente radical para la enfermedad severa, incluyendo la disección del tracto urinario, el septo intestinal y rectovaginal, o histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral. Los tratamientos farmacológicos médicos tales como terapias androgénicas, danazol y gestrinona, la constelación de agonistas de GnRH, buserelina, goserelina, leuprolida, nafarelina y triptorelina, antagonistas de GnRH, cetorelix y abarelix, así como las progestogenas, incluyendo el acetato de medroxiprogesterona, inducen a atrofia de la lesión al suprimir la producción de estrógeno. Estos enfoques vienen acompañados de efectos colaterales no deseados; danazol y gestrinona incluyen aumento de peso, hirsutismo, acné, cambios de humor y efectos metabólicos sobre el sistema cardiovascular. El grupo de agonistas y antagonistas de GnRH causan una profunda supresión de estrógeno, lo cual lleva a efectos vasomotores (arrebatos de calor) y agotamiento de la densidad mineral ósea, que restringe su uso a sólo seis meses de terapia. El grupo de las progestogenas, que incluyen el acetato de medroxiprogesterona, suprime las gonadotropinas, pero no regulan hacia abajo la producción de estrógeno ovárico en la misma medida que los análogos de GnRH. Los efectos colaterales incluyen sangrado irregular, hinchazón, aumento de peso y efectos metabólicos sobre el sistema cardiovascular.

Los leiomiomas {Flake, G. P., et al. (2003). *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-1054.; Walker, C. L. (2002). *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-294.}, o fibroides son los tumores benignos más comunes hallados en las mujeres y se producen en la mayoría de las mujeres cuando llegan a la menopausia. A pesar de que los fibroides uterinos son la indicación más frecuente para histerectomía en los Estados Unidos, como con endometriosis, se sabe notablemente poco sobre la fitopatología subyacente de esta enfermedad. Como con lesiones endometrióticas, la presencia de mayores fibroides uterinos está asociada con sangrado uterino anormal, dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad. Fuera del control quirúrgico, se indicó que los tratamientos médicos comúnmente usados para la endometriosis, tales como análogos de GnRH o danazol, suprimen el crecimiento de fibroides al inducir un estado hipoestrogénico reversible {Chrisp, P. y Goa, K. L. (1990). *Drugs* 39, 523-551.; Chrisp, P. y Goa, K. L. (1991). *Drugs* 41, 254-288.; De Leo, V., et al. (2002). *Drug Safety* 25, 759-779.; Ishihara, H., et al. (2003). *Fertility & Sterility* 79, 735-742.}. Sin embargo, el control de la enfermedad futuro tanto de fibroides uterinos como de endometriosis dependerá del desarrollo de agentes más efectivos, bien tolerados y más seguros que

los que se hallan disponibles en la actualidad.

Las progestinas esteroides (es decir, los agonistas de receptores de la progesterona) se usan comúnmente en la salud femenina, tales como en la anticoncepción y la terapia hormonal, y para el tratamiento de trastornos ginecológicos. Los estudios recientes en mujeres y primates no humanos también indican que los antagonistas del receptor de la progesterona pueden tener potenciales aplicaciones en la anticoncepción y para el tratamiento de trastornos reproductivos tales como fibroides y endometriosis. En la actualidad, todos los agonistas y antagonistas de receptores de la progesterona clínicamente disponibles son compuestos esteroides. Causan frecuentemente distintos efectos colaterales debidos a sus interacciones funcionales con otros receptores esteroides o debido a efectos asociados con sus metabolitos esteroides {Winneker, Richard C. et al.; Endocrinology and Reproductive Disorders Division, Women's Health Research Institute, Collegeville, PA, USA. Seminars in Reproductive Medicine (2005), 23(1), 46-57}.

Los antagonistas del receptor de la progesterona [antiprogestinas (AP)], incluyendo los miembros hallados de la clase mifepristona (RU-486; Roussel UCLAF, Romainville, Francia), onapristona (ZK 98 299; Schering AG), ZK 137 316 y ZK-230 211, son compuestos que se unen con el receptor de la progesterona (PR) y previenen la expresión génica inducida por la progesterona {Spitz, I. M. (2003). Steroids 68, 981-993.}. Al actuar sobre el endometrio cebado con estrógeno, la progesterona desempeña un papel esencial en la diferenciación y morfogénesis ductal del tejido endometrial, pero también participa en la inhibición de la contractilidad miometrial y la polarización de las respuestas de leucocitos Th1/Th2 que son críticas para la implantación del embrión y la conservación del embarazo. Una cantidad de estudios investigó los efectos beneficiosos potenciales de las antiprogestinas sobre los signos y síntomas de la endometriosis {Grow, D. R., et al. (1996). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81, 1933-1939.; Kettel, L. M., et al. (1996). Fertility & Sterility 65, 23-28.; Kettel, L. M., et al. (1998). American Journal of Obstetrics & Gynaecology 178, 1151-1156.} y fibroides uterinos {Eisinger, S. H., et al. (2003). Obstetrics & Gynaecology 101, 243-250.; Murphy, A. A. y Castellano, P. Z. (1994). Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology 6, 269-278.; Murphy, A. A., et al. (1995). Fertility & Sterility 63, 761-766.; Steinauer, J., Pritts, et al. (2004). Obstetrics & Gynaecology 103, 1331-1336; Yang, Y., et al. (1996). Chinese. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynaecology] 31, 624-626.}. Distinto de los análogos de GnRH y otros enfoques farmacológicos convencionales, las



antiprogestinas, especialmente la mifepristona, parece ser capaz de reducir la lesión o el volumen del fibroide, mientras mantiene un nivel tónico de la secreción de estrógeno ovárica. Estas antiprogestinas inducen amenorrea y compactación endometrial y también parece que protegen de manera suficiente la rápida pérdida ósea dependiente de estrógenos {Grow, D. R., et al. (1996). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81, 1933-1939.}. Por el contrario, los análogos de GnRH causan una rápida pérdida ósea en la densidad mineral ósea, una característica clínica que limita la duración de su tratamiento a 6 meses. Mientras la mifepristona es una potente antiprogestina, también tiene una actividad equipotente de antiglucocorticoides. Fuera de un tratamiento paliativo del hipercortisolismo del síndrome de Cushing {Chu, J. W., et al. (2001). J Clin Endocrinol Metab 86, 3568-3573.; Sartor, O. y Cutler, G. B., Jr. (1996). Clin Obstet Gynaecol 39, 506-510.; Spitz, I. M. (2003). Steroids 68, 981-993. Van Look, P. F. y von Hertzen, H. (1995). Human Reproduction Update 1, 19-34), la actividad antiglucocorticoide es una característica no deseada de la mifepristona y potencialmente muchas de las clases esteroides de las antiprogestinas.

También se describió otra clase de compuestos esteroides y no esteroides, denominados moduladores de receptor de progesterona (PRM, o mesoprogestinas), incluyendo asoprisnil (J867, Benzaldehyde, 4-[(11p, 17p)-17-methoxy-17-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11-il]-,1-oxime; Jenpharm, TAP), J912, J956, J1042'. Además de su utilidad potencial en el reemplazo hormonal y como anticonceptivos, se puede considerar que estas clases de compuestos tienen una utilidad en el tratamiento de la endometriosis y leiomiomas uterinos {Chwalisz, K., et al. (2004). Semin Reprod Med 22, 113-119.; Chwalisz, K., et al. (2002). Annals of the New York Academy of Sciences 955, 373-388; discussion 389-393.; DeManno, D., et al. (2003). Steroids 68, 1019-1032.}. El asoprisnil y PRMs relacionados estructuralmente difieren de las antiprogestinas y progestina en modelos animales, lo que demuestra una actividad progestogénica parcial en el endometrio del conejo (McPhail's test {McPhail, M. K. (1934). Journal of physiology 83, 145-156.}) y vaginas de conejillos de India, por ejemplo. Los estudios preclínicos con asoprisnil en primates indicaron que PRM suprimen el crecimiento del endometrio y, contrariamente a los efectos de las progestinas, no se reprime la expresión ER y PR endometrial {Chwalisz, K., et al. (2000). Steroids 65, 741-751.; DeManno, D., et al. (2003). Steroids 68, 1019-1032.; Elger, W., et al. (2000). Steroids 65, 713-723.}.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas útiles. Se pueden usar para tratar endometriosis, fibroides

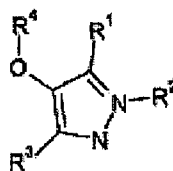
uterinos (leiomiomas) y menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico, pubertad precoz, maduración cervical, anticoncepción (emergencia), carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón, carcinoma de testículo, carcinoma gástrico, meningioma, ansiedad, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, abuso de alcohol y su reacción o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Son de un particular interés las siguientes enfermedades o trastornos: endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico) y síndrome de dolor pélvico crónico.

En particular, los compuestos y derivados de la presente invención exhiben una actividad como antagonistas del receptor de la progesterona y pueden ser de utilidad para el tratamiento donde se indica antagonismo del receptor de progesterona.

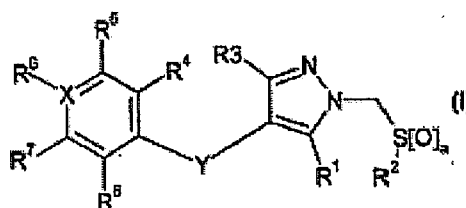
Más en particular, los compuestos y derivados de la presente invención pueden ser de utilidad para tratar endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomas).

La solicitud de patente internacional WO 02/085860 describe derivados de pirazol de la fórmula:



en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la presente, que son moduladores de transcriptasa inversa de VIH.

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de la fórmula (I),



o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde R¹ y R³ representan, de modo independiente, H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o halógeno;

R² representa alquilo C₁₋₆, CF₃ o arilo;

a representa 1 ó 2;

R^4 , R^5 , R^7 y R^8 representan, de modo independiente, H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} oxi, CN o halógeno, o R^4 y R^5 , o R^7 y R^8 , junto con el anillo al que están unidos, forman un arilo o sistema de anillos heterocíclicos fusionados;

X representa C o N;

5 Y representa CH_2 u O; y

R^6 representa H, CN o halo, pero cuando X representa N, entonces R^6 no está presente.

En las definiciones anteriores, los grupos alquilo que contienen el número requerido de átomos de carbono, excepto donde se indique, pueden ser no
10 ramificados o ramificados. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos del alquilo oxi incluyen metoxi, etoxi, n-propilo oxi, i-propilo oxi, n-butilo oxi, i-butilo oxi, sec-butilo oxi y t-butilo oxi. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

15 Anillos arilo incluidos dentro de la definición del arilo son fenilo o naftilo;

Los heterociclos incluidos dentro de la definición de anillo heterocíclico son pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo y quinoxalinilo,
20 junto con sus versiones parcial o totalmente saturadas de ellos, así como azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y morfolinilo.

En una forma de realización de la invención, R^1 representa alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-8} .

En otra forma de realización de la invención, R^2 representa alquilo C_{1-6} .

25 En aún otra forma de realización de la invención, R^3 representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} . En otra forma de realización de la invención, R^4 representa H. En aún otra forma de realización de la invención, R^5 representa H, alquilo C_{1-6} o halógeno.

En otra forma de realización de la invención, R^4 y R^5 representan juntos un anillo fenilo o piridinilo fusionado con el anillo al que están unidos. Con preferencia, R^4
30 y R^5 representan juntos un anillo fenilo fusionado con el anillo al que están unidos.

En aún otra forma de realización de la invención, R^6 representa CN.

En otra forma de realización de la invención, R^7 representa H, alquilo C_{1-6} o halógeno. En aún otra forma de realización de la invención, R^8 representa H.

En otra forma de realización de la invención, R^7 y R^8 representan juntos un
35 anillo fenilo o piridinilo fusionado con el anillo al que están unidos. Con preferencia, R^7



y R⁸ representan juntos un anillo fenilo fusionado con el anillo al que están unidos.

En aún otra forma de realización de la invención, Y representa O.

En otra forma de realización de la invención, halógeno representa flúor o cloro.

Son compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención:

- 5 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
benzonitrilo;
 2-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
10 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-fluoro-benzonitrilo;
 3-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-fluoro-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-metoxi-
benzonitrilo;
15 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-naftalen-1-
carbonitrilo;
 5-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolin-8-
carbonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolina;
20 4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-3,5-diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-4-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-4-(3,5-difluoro-fenoxi)-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol;
 3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-4-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
25 4-(3-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-
benzonitrilo;
 4-(5-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-
benzonitrilo;
 4-(3-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
30 benzonitrilo;
 4-(5-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
benzonitrilo;
 4-(1-Metansulfonilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
35 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;

- 4-(3,5-Di-terc-butil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
4-(3-terc-Butil-1-metansulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
4-(5-terc-Butil-1-metansulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
4-(3-Cloro-5-ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
5 benzonitrilo;
4-(5-Cloro-3-ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
benzonitrilo;
4-(3-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
4-(5-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
10 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-benzonitrilo;
4-(3,5-Diciclopropil-1-trifluorometansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
4-(3,5-Diciclopropil-1-etansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
4-[3,5-Diciclopropil-1-(propan-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo;
4-[3,5-Diciclopropil-1-(2-metil-propan-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-
15 benzonitrilo;
4-(1-Bencensulfonilmetil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
4-(3,5-Dietil-1-metansulfini(metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
4-(3,5-Dietil-1-metansulfinilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo; y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 20 Las realizaciones descritas con anterioridad se pueden combinar con una o
varias realizaciones más, de modo que las otras realizaciones se proveen donde dos o
más variables se definen más específicamente en combinación. Por ejemplo, dentro
del alcance de la invención, es otra realización donde las variables R1, R2 y L tienen
todas las definiciones más limitadas asignadas a ellas en las realizaciones más
25 específicas descritas con anterioridad. Todas estas combinaciones de las
realizaciones más específicas descritas y definidas con anterioridad están dentro del
alcance de la invención.

- Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula
(I) de acuerdo con la invención incluyen sales, solvatos, complejos, polimorfos y sus
30 hábitos cristalinos, profármacos, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas
tautoméricas y variaciones isotrópicas de los compuestos de la fórmula (I).
Preferiblemente, los derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de
fórmula (I) comprenden sales, solvatos, ésteres y amidas de los compuestos de
fórmula (I). Más preferiblemente, los derivados farmacéuticamente aceptables de
35 compuestos de fórmula (I) son sales y solvatos.

SV

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y bases de los mismos.

Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, piroglutamato, sacarato, 10 estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales básicas apropiadas se forman a partir de las bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, 15 sodio, trometamina y cinc.

Las hemisales de ácidos y bases también pueden formar, por ejemplo, hemisulfato y sales de hemicalcio.

Para una revisión de las sales apropiadas, ver "Handbook of Pharmaceutical Sats: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula 1 se pueden preparar por medio de uno o varios de tres métodos:

(i) al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con el ácido o la base deseados;

(ii) al eliminar un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor apropiado del compuesto de la fórmula (I) o al abrir el anillo de un precursor cíclico apropiado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o 25

(iii) al convertir una sal del compuesto de la fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o una base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico apropiada.

30 Las tres reacciones típicamente se realizan en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados 35 sólidos que van de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se

refiere a un estado en el que el material carece de un orden de rango largo en el nivel molecular y, según la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no presentan patrones distintivos de difracción de rayos X y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen
5 más formalmente como un líquido. Tras calentar, se produce un cambio de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular en el nivel molecular y da un patrón de difracción por rayos X distintivo con picos definidos. Estos materiales,
10 cuando se calientan de modo suficiente, también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en esta memoria para describir un
15 complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de lugar aislado, canal o coordinados con iones metálicos - ver
20 "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de lugar aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre ellas mediante las moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua reposan en canales de rejilla, donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados
25 con iones metálicos las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua está unido mediante un enlace fuerte, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido mediante un enlace débil, como en los compuestos higroscópicos y con solvatos en canal, el contenido
30 agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la no-estequiometría.

También están incluidos dentro del alcance de la invención los complejos de multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas.
35 Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de huéspedes

gm

farmacológicos) y cocristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización por fusión, por recristalización en solventes o por molienda física de los componentes entre sí - ver Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una síntesis general de complejos multicomponentes, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (bien fundido o bien en disolución). El mesomorfismo como resultado de un cambio de temperatura se describe como 'termotrópico' y el resultante de la adición de un segundo componente, como agua o otro solvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilicos' y consisten en moléculas que poseen un grupo principal polar iónico (tal como es $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para mayor información, ver Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

De ahora en más, todas las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y sus cristales líquidos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sus sales.

Como se indicó con anterioridad, los llamados 'profármacos' de los compuestos de la fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Así, determinados derivados de compuestos de la fórmula (I), que tienen poca o ninguna actividad farmacológica, se pueden convertir en compuestos de la fórmula con la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica, cuando se administran en o sobre el cuerpo. Dichos derivados se denominan "profármacos". Más información del uso de los profármacos se puede hallar en "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir al reemplazar las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas en el arte como 'prorrestos' tal como se

describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen

(i) donde el compuesto de la fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), uno de sus éteres, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de la fórmula (I) está reemplazado por alcanoil (C₁-C₆)oximetilo; y

(II) donde el compuesto de la fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR, donde R ≠ H), una de sus amidas, por ejemplo, un compuesto en donde, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la fórmula (I) es o son reemplazados por alcanoil (C₁-C₁₀).

Se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con el ejemplo precedente y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias antes mencionadas.

Más aún, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar en sí como profármacos de otros compuestos de la fórmula (I).

También están incluidos dentro del alcance de la invención los metabolitos de compuestos de la fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* al administrar el fármaco. Así, dentro del alcance de la invención se ven los metabolitos de los compuestos de la fórmula (I) cuando se forman *in vivo*.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo protónico en compuestos de la fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También está incluidos sales por adición de ácidos o bases, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o

fb

racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

5 Las técnicas convencionales para preparar/aislar enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado, usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC)).

De modo alternativo, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer
10 reaccionar con un compuesto ópticamente activo apropiado, por ejemplo, un alcohol, o, en caso de que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla de diastereoisómeros resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros se pueden convertir en el o los enantiómeros
15 correspondientes puros, por medios conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de
20 isopropanol, típicamente del 2% al 20% y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) referido anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene
25 ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares, comprendiendo cada una de ellas un enantiómero sencillo.

Aunque ambas formas de cristales presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en
30 comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar por medio de técnicas convencionales conocidas por los especialistas en el arte - ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente
35 aceptables, rotulados isotópicamente, de la fórmula (I) en donde uno o varios átomos

están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número atómico que predomina por naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S .

Algunos compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono 14, es decir ^{14}C , son especialmente útiles para este propósito ya que se incorporan fácilmente y se dispone de medios de detección.

Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo aumentada o requerimientos de dosis reducida y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , pueden ser de utilidad en estudios de Positron Emission Topography (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente rotulados se pueden preparar generalmente por medio de técnicas convencionales conocidas por los especialistas en el arte o por medio de procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que siguen, usando un reactivo apropiado isotópicamente rotulado en lugar del reactivo no rotulado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse por un isótopo, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la fórmula (I) se deben evaluar en cuanto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, etc., a fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y la ruta de administración de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como

cb

precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este propósito se puede usar secado por radiofrecuencia o microondas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación
5 con uno o varios otros compuestos de la invención o en combinación con uno o varios otros fármacos (o como cualquiera de sus combinaciones).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con inhibidores de COX. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista de receptor de
10 progesterona y uno o varios inhibidores de COX como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los inhibidores de COX útiles para combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

(i) ibuprofeno; naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno,
15 fenbufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, prapoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofen, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, fenclofenec, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, ácido acetilsalicílico, indometacina, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, cetorolac,
20 azapropazona, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, diflunisal, derivados de podofilotoxina, acemetacina, droxicam, floctafenina, oxifenbutazona, fenilbutazona, proglumetacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxipinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolac, piroprofeno, ácido salicílico, trisalicilato de colinmagnesio, salicilato, benorilato, fentiazac,
25 clopinac, feprazona, isoxicam y ácido 2-fluoro-a-metil[1,1'-bifenil]-4-acético, éster 4-(nitrooxi)butílico (ver Wenk, et al., Europ. J. Pharmacol. 453:319-324 (2002));

(ii) meloxicam, (número de registro de CAS 71125-38-7; descrito en la patente U.S. N.º 4.233.299), o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables;

(iii) celecoxib (patente U.S. N.º 5.466.823), valdecoxib (patente U.S. N.º 5.633.272), deracoxib (patente U.S. N.º 5.521.207), rofecoxib (patente U.S. N.º 5.474.995), etoricoxib (publicación de solicitud de patente internacional U.S. N.º WO 98103484), JTE-522 (publicación de solicitud de patente japonesa N.º 9052882), o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables;

35 (iv) Parecoxib (descrito en la patente U.S. N.º 5.932.598), que es un

ed

profármaco terapéuticamente efectivo del inhibidor selectivo tricíclico de Cox-2 valdecóxib (descrito en la patente U.S. N.º 5.633.272), en particular parecoxib sódico;

(v) ABT-963 (descrito en la publicación de solicitud de patente internacional U.S. N.º WO 00/24719)

5 (vi) Nimesulida (descrita en la patente U.S. N.º 3.840.597), flosulida (comentada en J. Carter, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(1), 21-29 (1997)), NS-398 (revelado en la patente U.S. N.º 4.885.367), SD 8381 (descrito en la patente U.S. N.º 6.034.256), BMS-347070 (descrito en la patente U.S. N.º 6.180.651), S-2474 (descrito en la publicación de patente europea N.º 595546) y MK-966 (descrito en la patente
10 U.S. N.º 5.968.974);

(vii) darbufelona (Pfizer), CS-502 (Sankyo), LAS 34475 (Almirall Profesfarma), LAS 34555 (Almirall Profesfarma), S-33516 (Servier), SD 8381 (Pharmacia, descrito en la patente U.S. N.º 6.034.256), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb, descrito en la patente U.S. N.º 6.180.651), MK-966 (Merck), L-783003 (Merck), T-614 (Toyama), D-
15 1367 (Chiroscience), L-748731 (Merck), CT3 (Atlantic Pharmaceutical), CGP-28238 (Novartis), BF-389 (Biofor/Scherer), GR-253035 (Glaxo Wellcome), ácido 6-dioxo-9H-purin-8-il-cinámico (Glaxo Wellcome) y S-2474 (Shionogi).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con inhibidores de PDE5. Así, en otro aspecto de la invención, se
20 proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios inhibidores de PDEV como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los inhibidores de PDEV útiles para combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

25 (i) con preferencia, 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil, por ejemplo, en venta como Viagra®) también conocido como 1-[[3-(6, 7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4, 3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (ver documento EP-A-046,3756); 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-
30 pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver el documento WO 98/49166); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver el documento WO99/54333); (+)-3-etil-5-[5-(4-
35 etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi) piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-

pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-[(1 R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi)piridin-3-il}-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver el documento WO99/54333); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (ver el documento WO 01/27113, Ejemplo 8); 5-[2-iso-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 15); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver el documento WO 01/27113, Ejemplo 66); 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver el documento WO 01/27112, Ejemplo 124); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafil, IC-351, Cialis®), es decir, el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8; 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo, LEVITRA ®) también conocida como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir, el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO99/24433; el compuesto del ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO93/07124 (EISAI); los compuestos 3 y 14 de Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; N-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinopropanamida ["DA-8159" (Ejemplo 68 del documento W000/27848)]; y 7,8-dihidro-8-oxo-6-(2-propoxifenil)-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina y 1-[3-[1-(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (TA-1790); 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencensulfonamida (DA 8159) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(ii) 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3(2H)piridazinona;

ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amiono]-6-cloro-2-quinazolín]-4-piperidina-carboxílico, sal monosódica; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazolocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8, 9,9a- octahidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi)-3-(2H)piridazinona; 1-metil-5(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amiono]-6-cloro-2-quinazolín]-4-piperidinacarboxílico, sal monosódica; Pharmaprojects N° 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects N° 5051 (Bayer); Pharmaprojects N° 5064 (Kyowa Hakko; véase el documento WO 96/26940); Pharmaprojects N° 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 y FR226807 (Fujisawa); y Sch-51866.

Con preferencia, el inhibidor de PDEV está seleccionado de sildenafil, tadalafil, vardenafil, DA-8159 y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona. Más preferiblemente, el inhibidor de PDE5 es sildenafil y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El citrato de sildenafil es una sal preferida.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un antagonista de V1a. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios inhibidores de V1a como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Un antagonista de receptor de vasopresina V1a apropiado es, por ejemplo, (4-[4-bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo), que es el Ejemplo 26 en el documento WO 2004/37809. Otro ejemplo de un antagonista de receptor de vasopresina V1 apropiado es 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazo-¹benzo[e]azuleno, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, que es el Ejemplo 5 en el documento WO 04/074291.

Otros ejemplos de antagonistas del receptor de vasopresina V1a para usar con la invención son: SR49049 (Relcovaptan), atosiban (Tractocile[®]), conivaptan (YM-087), VPA-985, CL-385004, Vasotocina y OPC21268. Adicionalmente, los antagonistas del receptor V1a descritos en el documento WO 01/58880 son apropiados para usar en la invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico alfa (también conocido como bloqueante de α -adrenoceptor, bloqueante de α -receptor o (α -bloqueante). Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios antagonistas de receptores adrenérgicos alfa como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

antagonistas de receptores α_1 -adrenérgicos de utilidad para la presente invención incluyen, pero sin limitación, terazosina (patente U.S. N.º 4.026.894), doxazosina (patente U.S. N.º 4.188.390), prazosina (patente U.S. N.º 3.511.836), bunazosina (patente U.S. N.º 3.920.636), alfuzosina (patente U.S. N.º 4.315.007), naftopidilo (patente U.S. N.º 3.997.666), tamsulosina (patente U.S. N.º 4.703.063), silodosina (patente U.S. N.º 5.387.603), fentolamina y fentolaminmesilato (patente U.S. N.º 2.503.059), trazodona (patente U.S. N.º 3.381.009), indoramina (patente U.S. N.º 3.527.761), fenoxibenzamina (patente U.S. N.º 2.599.000), alcaloides rauwolfia (producto natural de serpiente Rauwolfia), Recordati 15/2739 (documento WO 93117007), SNAP 1069 (documento WO 94/08040 por ejemplo, 3, compuesto 9, página 77 & tabla 3, página 86), SNAP 5089 (documento WO 94/10989), RS17053 (documento US-5.436.264), SL 89,0591 (documento EP 435749) y abanoquilo (documento EP 100200); los compuestos revelados en la publicación de la solicitud internacional N.º WO 03/076427 en particular 5-ciclopropil-7-metoxi-2-(2-morfolin-4-ilmetil-7,8-dihidro[1,6]-naftiridin-6(5H)-il)-4(3H)-quinazolinona (Ejemplo 11) y los compuestos revelados en la publicación de solicitud internacional N.º WO 98/30560 en particular 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metansulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina (Ejemplo 19); y sus derivados farmacéuticamente aceptables. Los antagonistas de receptores α -adrenérgicos preferidos son doxazosina, 5-ciclopropil-7-metoxi-2-(2-morfolin-4-ilmetil-7,8-dihidro[1,6]-naftiridin-6(5H)-il)-4(3H)-quinazolinona y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metansulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y sus derivados farmacéuticamente aceptables. La sal de mesilato de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metansulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina es de particular interés (ver el documento WO 01/64672).

Los antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos apropiados para la presente invención incluyen dibenamina (documento DE 824208), tolazolina (patente U.S. N.º 2.161.938), trimazosina (patente U.S. N.º 3.669.968), efaroxan (documento EP 71368),

B

yohimbina (MR Gofdborg et al, Pharmacol. Rev. 35,143-180 (1987)), idazoxano (EP 33655) y clonidina (patente U.S. N.º 3.202.660);

antagonistas de receptores no selectivos α -adrenérgicos apropiados para la presente invención incluyen dapiprazol (patente U.S. N.º 4.252.721);

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor de 5-alfa reductasa. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios inhibidores de 5-alfa reductasa como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la
10 endometriosis.

Los inhibidores de la 5-alfa reductasa incluyen inhibidores de la 5-alfa reductasa isoenzima 2. Los compuestos apropiados para usar en la presente invención son PROSCAR® (también conocido como finasteride, patentes US 4.377.584 y 4.760.071), compuestos descritos en los documentos WO 93/23420, EP0572166,
15 WO 93/23050, WO 93/23038, WO 93/23048, WO 93/23041, WO 93/23040, WO 93/23039, WO 93/23376, WO 93/23419, EP0572165 y WO 93/23051.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un agente que reduce los niveles de estrógenos, o que antagoniza el receptor de estrógeno. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un
20 producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios agentes que reducen los niveles de estrógenos o antagonizan los receptores de estrógenos como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Agentes que reducen los niveles de estrógenos incluyen agonistas de la
25 hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), antagonistas de GnRH e inhibidores de la síntesis de estrógeno. Los agentes que antagonizan el receptor de estrógenos, es decir, antagonistas del receptor de estrógenos, incluyen antiestrógenos.

Los agonistas de GnRH apropiados para la presente invención incluyen leuprorelina (Prostap - Wyeth), buserelina (Suprefact - Shire), goserelina (Zoladex -
30 Astra Zeneca), triptorelina (De-capeptyl - Ipsen), nafarelina (Synarel - Searle), deslorelina (Somagard - Shire) e histrelina/suprelina (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).

Los antagonistas de GnRH apropiados para la presente invención incluyen teverelix (también conocido como antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis
35 Pharmaceuticals Inc.), cetrorelix (Cetrotide - ASTA Medica) y ganirelix (Orgalutran -

Organon).

Los antiestrógenos apropiados para la presente invención incluyen tamoxifeno, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifeno (ver Coombes et al. (1995) Cancer Res. 55, 1070-1074), raloxifeno o EM-652 (Labrie, F et al, (2001) J Steroid Biochem Mol Biol, 79, 213).

Los inhibidores de la síntesis de estrógenos apropiados para la presente invención incluyen inhibidores de aromatasa. Los ejemplos de los inhibidores de aromatasa incluyen Formestano (4-OH androstendiona), Exemestano, Anastrozol (Arimidex) y Letroxol.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un ligando alfa-2-delta. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios inhibidores de ligandos alfa-2-delta, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

Los ejemplos de los ligandos alfa-2-delta para usar en la presente invención son aquellos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables revelados general o específicamente en el documento US4024175, en particular gabapentina, el documento EP641330, en particular pregabalina, los documentos US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, en particular ácido [(1 R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, el documento WO-A-99/31075, en particular 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, el documento WO-A-99/21824, en particular ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, los documentos WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, en particular ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, los documentos EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, en particular ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, el documento WO-A-03/082807, en particular ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, el documento WO-A-2004/039367, en particular ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico, ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, los documentos EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 y WO-A-02/28881, todos los

as

cuales se incorporan en la presente por referencia.

Los ligandos alfa-2-delta preferidos para usar en la combinación de la presente invención incluyen: gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-
5 [1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-
10 fluorobencil)prolina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ligandos alfa-2-delta preferidos para usar en la combinación de la presente invención son ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los ligandos alfa-2-delta de particular preferencia para usar en la combinación de la presente invención están seleccionados de gabapentina, pregabalina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un antagonista del receptor de oxitocina. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o varios antagonistas de oxitocina como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el
25 tratamiento de la endometriosis.

Los ejemplos de los antagonistas del receptor de oxitocina apropiados para la presente invención son atosiban (Ferring AB), barusiban (Ferring AB), TT-235 (Northwestern University) y AS-602305 (Serono SA).

Los contenidos de las solicitudes de patente publicadas mencionadas con
30 anterioridad y en particular las fórmulas generales de los compuestos terapéuticamente activos de las reivindicaciones y los compuestos ejemplificados en la presente se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con uno o varios de los siguientes

35 (i) inhibidor de aromatasa;

dfb

- (ii) agonista de receptor de estrógenos;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- (v) inhibidor de quinasa;
- 5 (vi) inhibidor de proteínfarnesiltransferasa;
- (vii) modulador de receptores de andrógenos;
- (viii) agonistas de receptores de andrógenos;
- (ix) antagonistas de receptores de andrógenos;
- (x) agonista de receptor de prostanoide;
- 10 (xi) antagonista de receptor de prostanoide;
- (xi) inhibidor de prostaglandina sintetasa;
- (xii) bioflavanoide;
- (xiii) agente alquilante;
- (xiv) modulador de microtúbulos, por ejemplo, estabilizante de microtúbulos;
- 15 (xv) inhibidor de topoisomerasa I;
- (xvi) inhibidor de metaloproteasa; o
- (xvii) modulador de la progesterona.

Así, en otro aspecto de la invención, se provee un producto farmacéutico que contiene un antagonista de receptor de progesterona y uno o varios de los siguientes

- 20 (i) inhibidor de aromatasa;
- (ii) agonista de receptor de estrógenos;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- (v) inhibidor de quinasa;
- 25 (vi) inhibidor de proteínfarnesiltransferasa;
- (vii) modulador de receptores de andrógenos;
- (viii) agonistas de receptores de andrógenos;
- (ix) antagonistas de receptores de andrógenos;
- (x) agonista de receptor de prostanoide;
- 30 (xi) antagonista de receptor de prostanoide;
- (xi) inhibidor de prostaglandina sintetasa;
- (xii) bioflavanoide;
- (xiii) agente alquilante;
- (xiv) modulador de microtúbulos, por ejemplo, estabilizante de microtúbulos;
- 35 (xv) inhibidor de topoisomerasa I;

(xvi) inhibidor de metaloproteasa; o

(xvii) modulador de progesterona,

en forma de preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis.

5 En general, los compuestos de la invención se administrarán como una formulación en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración
10 particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación
15 pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual por medio
20 de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas que se dispersan rápidamente;
25 películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucal/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol,
30 metilcelulosa, o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por redisolución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como las descritas
35 en Expert Opinión in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2,001).

AS

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un
5 disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante constituiría de 1% en peso a 25% en peso,
10 preferiblemente de 5% en peso a 20% de la forma de dosificación.

Generalmente se usan aglutinantes para impartir cualidades de cohesión a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e
15 hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes
20 tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80 y agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

25 Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de zinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

30 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contiene hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de
35 diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de

mg

disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de los comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco, o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se estudia en "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*", Vol. 1, by H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Las películas de consumo oral son formas farmacológicas de película fina típicamente solubles en agua o hinchables en agua que se disuelven rápidamente o que son mucoadhesivos y comprenden típicamente un compuesto de la fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante p emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El polímero formador de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes de refrigeración, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para proporcionar volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan secando por evaporación películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte o papel de soporte desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, típicamente una recubridora-secadora combinada o por medio de liofilización o al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

100

En la Patente de Estados Unidos N° 6,106,864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. Detalles de otras tecnologías de liberación apropiadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se han de hallar en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, por Verma *et al* (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el uso de un chicle para conseguir liberación controlada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como: sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución no acuosa, estéril o como una forma seca que se tiene que usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica. La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que provee una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents revestidos con fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*D*-láctico-co α -glicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica,

10/1

de forma (intra)dérmica o transdérmica, a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos
5 típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación,
10 iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microagujas o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente particulado mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como un espray en aerosol de un recipiente presurizado,
20 bomba, espray, atomizador (preferentemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador con o sin el uso de un propelente apropiado como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

25 El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del(los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido
30 oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en un polvo seco o formulación en suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta una medida apropiada para suministrarse por inhalación (típicamente menos de 5 micrones). Esto puede conseguirse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molino de chorro en espiral, molino
35 de chorro de lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar

nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (elaboradas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

10 Una formulación en disolución adecuada para utilizarla en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por cada accionamiento y el volumen por accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los
15 disolventes alternativos que pueden usarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas para la administración por inhalación/intranasal.

20 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, pero se pueden usar diferentes alternativas, según sea adecuado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal puede formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada
30 incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar
35 en cualquiera de los modos de administración mencionados.

Por ejemplo, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina en general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para dirigir la formación de complejo con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más usadas para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en la Solicitudes de las Patentes Internacionales Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Visto que puede desearse administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, a los fines de tratar una enfermedad o condición particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una que contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueda combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para mantener separadas dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida, o paquete de lámina dividida. Un ejemplo de dicho estuche es el paquete de ampollas corriente para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El estuche de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede disponer de un denominado recordatorio.

Para administrar en pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está comprendida típicamente en el intervalo <1 mg a 1000 mg según, de hecho, el modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de <1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa sólo puede requerir de <1 mg a 500 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, la discreción del médico, puede estar fuera del intervalo típico proporcionado en este documento.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis de

204

sujetos cuyos pesos estén fuera de este intervalo, tales como niños y personas de edad avanzada.

Como se usa en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar" significan aliviar los síntomas, eliminar la causa de una manera temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas. El término "tratamiento" incluye el alivio, la eliminación de la causa (ya sea en base temporal o permanente), o la prevención de los síntomas y trastornos asociados con la endometriosis y/o leiomiomas uterinos. El tratamiento puede ser un pretratamiento así como un tratamiento al inicio de los síntomas.

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en las investigaciones que se presentan a continuación:

1.0 Ensayo funcional *in vitro* para antagonismo del receptor de progesterona (PR)

El ensayo de antagonismo de PR adquiere ventaja de la modulación informada extensamente de la expresión de fosfatasa alcalina (AP) en células de carcinoma de mama humana T47D {Beck et al., D. P. (1993). El antagonista de progesterona RU486 adquiere actividad agonista del estimular las rutas de señalización de cAMP. Proc Natl Acad Sci U S A 90, 4441-4445; Fensome et al. (2002). New progesterone receptor antagonists: 3,3-disubstituted-5-aryloxindoles. Bioorg Med Chem Lett 12, 3487-3490; Zhang et al., (2002a). 6-Aryl-1,4-dihydro-benzo d 1,3 oxazin- 2-ones: a novel class of potent, selective and orally active nonsteroidal progesterone receptor antagonists. Journal of Medicinal Chemistry 45, 4379-4382; Zhang et al., (2003). Novel 6-aryl-1,4-dihidrobenzo d oxazine-2-thiones as potent, selective and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13, 1313-1316; Zhang et al., (2002b). Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12, 787-790; Zhang, Z. et al., (2000). In vitro characterization of trimegestone: a new potent y selective progestin. Steroids 65, 637-643.}. En presencia de progesterona, la expresión de AP endógeno se induce en células T47D y es inhibida por compuestos que poseen actividad antagonista de PR. En ausencia de progesterona, también se observa cualquier actividad agonista como una inducción de actividad de AP. Al correr el ensayo en dos formatos (+/-progesterona (P4)), se pueden identificar compuestos que se comportan como antagonistas de PR, agonistas o parciales.

Los materiales requeridos para cultivar células T47D y realizar el ensayo de AP

105

inducido por progesterona se destacan en la Tabla 1.

Reactivo	Proveedor	Número de catálogo
Células de carcinoma de mama humano T47D	American tissue culture collections; http://www.atcc.org/	HTB-133
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Sigma	D2650
Medio Eagle modificado por Dulbecco DMEM	Gibco	21969-035
DMEM sin rojo fenol	Gibco	31053-028
L-Glutamax, 200 mM	Gibco	35050-038
Suero de ternero fetal sin carbón (CS-FCS)	Globepharm	
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	Gibco	14190-094
Suero bovino fetal FBS	Sigma	F-7524
Kit de quimioluminiscencia BD Great EscAPe SEAP	Fisher	K2041-1
Progesterona (P4)	Sigma	P-6149
Pluronic-F127	Molecular Probes	P6867
RU486 (Mifepristona)	Sigma	M-8046

Tabla 1.

Medio de ensayo (formato agonista): DMEM sin rojo fenol + 5% de CS-FCS + 2 mM de Glutamax.

Medio de ensayo (formato antagonista): DMEM sin rojo fenol + 5% de CS-FCS + 2 mM de Glutamax + 10 nM de P4.

En resumen, se cultivan células T47D por propagación en DMEM + 10% de FBS + 2 mM de Glutamax a 37 °C/5% de CO₂.

Al 80-90% de confluencia, el medio se intercambia por DMEM sin rojo fenol + 5% de CS-FCS (medio de ensayo) y se cultiva durante otras 24 h a 37 °C/5% de CO₂. Las células T47D se plaquean luego a 2,5 x 10⁴ células/cavidad en 100 µl de medio de ensayo en placas de 96 cavidades suficientes para el ensayo, por triplicado para cada condición. Por ejemplo, para una curva de IC₅₀ de cinco puntos en un compuesto, es equivalente a 36 cavidades (2 x 18 cavidades ± P4). Estas placas se cultivan luego durante 24 h a 37 °C/5% de CO₂, dejando las cavidades externas vacías por la adición de 200 µl de PBS.

Se prepara una solución madre de 10 mM de compuestos en DMSO (mantenida a -20 °C en alícuotas de 10 µl). Se usan 10 mM de DMSO de RU486 como un antagonista de PR puro estándar. Los compuestos en investigación se añaden en medio de ensayo o una mezcla de 0,05% de ácido plurónico en PBS, ± 10 nM de P4 para dar una concentración final de 20 µM (es decir, 10 µl de la solución 10

106

mM a 5 μ l de medio de ensayo $\pm$ 10 nM de P4). Las muestras se mezclan bien y se preparan diluciones seriales de compuestos de 10 μ M a 0,1 nM en una placa de 96 cavidades de la siguiente manera:

- Las cavidades externas se dejan vacías. Se añade medio de ensayo (225 μ l) a una mitad de la placa (- P4), filas 3-8 y a la otra mitad de la placa, medio de ensayo + 10 nM de P4. A la fila 2, se añaden 250 μ l de la concentración superior del compuesto (20 μ M $\pm$ 10 nM de P4). Se eliminan 25 μ l de 20 mM de solución madre de la fila 2 y se añaden a los 225 μ l de medio de ensayo $\pm$ 10 nM de P4 en la fila 3 y se mezcla con cuidado. Este proceso se repite en la placa hasta la fila 7 para lograr diluciones seriales. El vehículo control se ajusta para contener 0,1 % de DMSO (es decir, 20 μ l a 10 ml de medio de ensayo $\pm$ 10 nM de P4 para dar una concentración del 0,2 % de DMSO, más 250 μ l en la fila 8).

Se transfieren 100 μ l de reactivo de las placas de dilución en las correspondientes cavidades que contienen células T47D

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		20 μ M-P4			20 μ M-P4			
3		2 μ M			2 μ M			
4		200 nM			200 nM			
5		20 nM			20 nM			
6		2 nM			2 nM			
7		0,2 nM			0,2 nM			
8		0 nM de vehículo			0 nM de vehículo			
9								

15

- en 100 μ l de medio de ensayo, para dar una concentración final de 10 μ M a 0,1 nM de compuesto (5 nM de P4 formato antagonista). Las células se incuban durante 20 h a 37 °C/5% de CO₂, luego se retira el medio, las células se lavan con PBS (200 μ l) y se lisan al colocar las células a -80 °C durante 15 min y descongelar a temp. ambiente. Se repite la lisis con congelamiento-descongelamiento, luego se añade PBS (50 μ l) a cada cavidad. Al cabo de 5 min, se añaden 30 μ l de solución de sustrato quimioluminiscente CSPD (final 0,06125 mM, 1,25 mM de solución de sustrato x 20 dilución con mejorador quimioluminiscente, Great EscAPe SEAP Chemiluminescence Detection kit) a cada cavidad y se mezcla. Las placas se incuban durante 30 min a temperatura ambiente y se mide la luminiscencia en un luminómetro (VICTOR, Wallac).

25

10A

El ensayo se realiza por triplicado, en el formato agonista (ningún P4 exógeno), el fijado sigmoide de los resultados se expresa como inducción de la fosfatasa alcalina (luminiscencia, unidades arbitrarias o % con máxima respuesta de progesterona como el 100%) por medio de los compuestos de ensayo. En este formato, el valor de EC₅₀ se define como la concentración de fármaco requerida para producir un 50% de inducción de actividad de AP en comparación con 5 nM solos. Los compuestos con agonismo o agonismo parcial, es decir, una inducción de la actividad de AP que es submáxima a la inducida por P4, se descartan por este método. En el formato antagonista (5 nM de P4), la curva que fija los resultados se expresa como inhibición de fosfatasa alcalina por medio de los compuestos de ensayo. En este formato, el valor de IC₅₀ se define como la concentración de fármaco requerida para producir un 50% de inducción de actividad de AP en comparación con 5 nM solos. A los fines de los compuestos ejemplificados aquí, los valores de IC₅₀ son inferiores a 5 µM. En una realización preferida, el valor de IC₅₀ es inferior a 500 nM. En una realización de mayor preferencia, el valor de IC₅₀ es inferior a 50 nM.

2.0 Ensayo funcional in vitro de la actividad glucocorticoide (GR)

Una línea celular SW1353, establemente transfectada con una construcción de GR de longitud total y reportero de virus (MMTV)-luciferasa (Luc) de tumor mamario de ratón, se usa para realizar el ensayo funcional in vitro de la actividad glucocorticoide en este ensayo. Los materiales requeridos para cultivar las células SW1353-MMTV-GR-Luc y realizar el ensayo se indican más abajo, o se destacan en la **Tabla 1**.

Las células SW1353-MMTV-GR-Luc, cultivadas en DMEM con 10% de FBS, 2 mM de Glutamax y G418 (0,5 mg/ml, Gibco cat no, 10131-027), se plaquean a $0,5 \times 10^4$ células/cavidad (placas de fondo claro de cultivo tisular negro de 384 cavidades (Greiner cat no. 781091)) en 30 µl con un Multidrop micro y se incuban a 37 °C, 5% de CO₂ durante la noche. El medio de cultivo se reemplaza con medio de ensayo (30 µl; DMEM-rojo fenol con 1 mg/l de insulina, 2 g/l de hidrolizado de lactalbúmina y ascorbato (0,5 mg/l), añadido justo antes de usar) durante al menos 4 h antes de dosificar. El ensayo se realiza en dos formatos, un formato antagonista en donde los compuestos de ensayo se evalúan en cuanto a su capacidad de bloquear el efecto de 20 nM de dexametasona sobre la actividad de la luciferasa y un formato agonista. Se usa una placa 384 separada para evaluar compuestos en ambos formatos.

Se usa un robot Genesis para diluir y estampar 34 respuestas de dosis de unidad de registro (11 puntos) (comenzando a 1 µM final; 16 compuestos/placa de 384 cavidades) de una placa de 96 cavidades con contenido de 4 mM de concentraciones

madre de los compuestos por ensayar. Los compuestos en investigación se diluyen en un medio de ensayo + 3,75% de DMSO, o una mezcla de 0,05% de ácido plurónico en PBS. Se preparan una dexametasona y RU-486 (1 μ M final) de control positivo a partir de las soluciones madre concentradas. Se usa MATRIX Platemate para transferir 10 μ l de los compuestos diluidos a las placas y 10 μ l de medio o bien de estándares, de modo que el volumen final del ensayo es 50 μ l. Las células y los compuestos se incuban a 37 °C, 5% de CO₂ durante la noche. El reactivo Steady-Glo LuciLite (Promega cat no. E2520) se reconstituye luego y se añaden 30 μ l por cavidad, se deja en la oscuridad durante 5 min y luego se lee la placa en un contador de luminiscencia Wallac. Todos los puntos de datos se miden por duplicado.

En el formato agonista, se logra el ajuste sigmoide de los resultados, expresados como inducción de luciferasa (% de respuesta máxima de dexametasona) por los compuestos de ensayo, y se determina el valor de EC₅₀. En el formato antagonista, los resultados se expresan como inhibición de luciferasa por medio de los compuestos de ensayo y se determina un valor de IC₅₀.

3.0 Evaluación in vivo del antagonismo de receptor de progesterona utilizando el ensayo de McPhail.

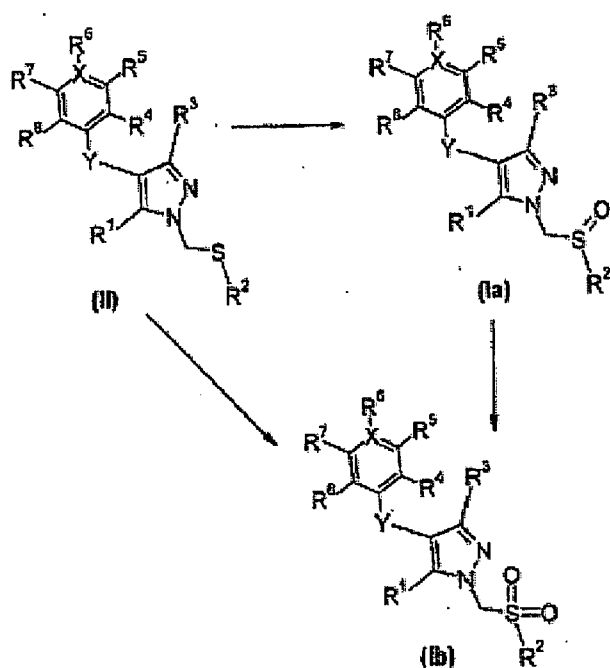
La evaluación cuantitativa clásica de la actividad progestogénica es el ensayo de McPhail, realizado en el conejo maduro (McPhail, 1934).

Todos los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar por medio de rutas convencionales tales como los procedimientos descritos en los métodos generales presentados más abajo, o por medio de los métodos específicos descritos en la sección de ejemplos o por métodos similares a ellos. La presente invención también comprende uno o varios de estos procesos para preparar los compuestos de la fórmula (I), además de todo intermediario nuevo usado en la presente.

En los métodos generales que siguen, R¹ a R⁸, X, Y y a son como se definieron previamente para un compuesto de la fórmula (I), salvo que se establezca otra cosa.

En el esquema 1 más abajo, se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) por oxidación de un compuesto de la fórmula (II). La oxidación procede por medio del sulfóxido (Ia) (a = 1) a través de la sulfona (Ib) (a = 2):

101

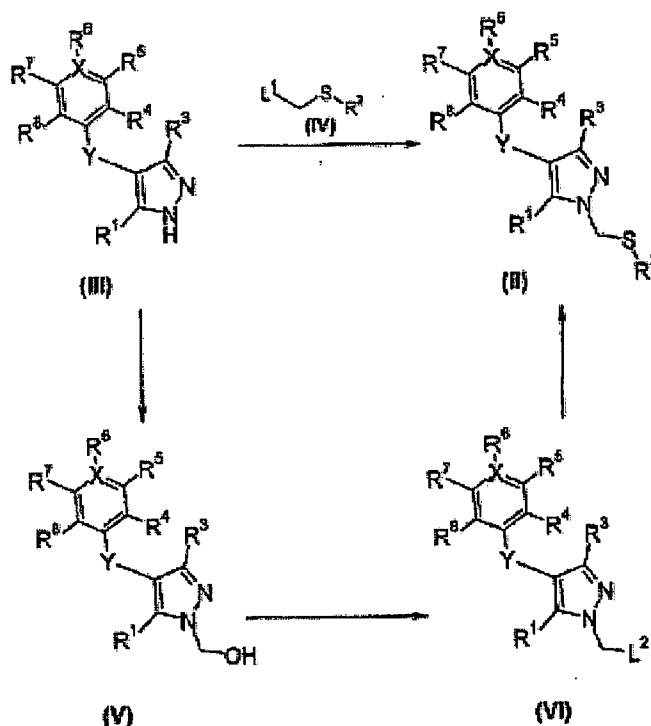


Esquema 1

Muchas oxidantes apropiados y condiciones de oxidación están disponibles en la literatura científica para convertir los sulfuros en sulfóxidos y sulfonas. En particular, un método preferido es la reacción con Oxone® en una mezcla de disolventes tales como metanol y agua, a temperaturas de ambiente a reflujo.

En el esquema 2 que sigue, los sulfuros de la fórmula (II) se pueden preparar por alquilación de pirazoles de la fórmula (III), con compuestos de la fórmula (IV) (donde L¹ es un grupo lábil, como cloro) y una base apropiada como terc-butóxido de potasio, en un disolvente apropiado, como dimetoxietano, a temperaturas de ambiente a reflujo.

10

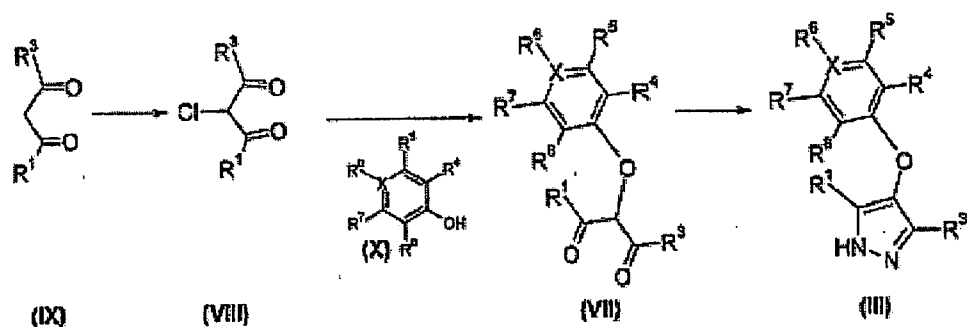


Esquema 2

De modo alternativo, los sulfuros de la fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (VI), donde L² es un grupo lábil como cloro, por reacción con una sal de tiolato de la fórmula R²SM⁺, donde M⁺ es un catión como Na⁺, K⁺ o Cu⁺, en un disolvente apropiado, como 1,4-dioxano, dimetilformamida o tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar por activación del hidroxilo de compuestos de la fórmula (V), para formar un grupo lábil L². Con preferencia, cuando L² es cloro, esto se puede lograr con cloruro de tionilo en diclorometano. Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar por reacción de compuestos de la fórmula (III) con una fuente de formaldehído, como un formaldehído acuoso. Cuando R¹ ≠ R³ en compuestos de la fórmula (III), entonces los compuestos de la fórmula (II), (V) y (VI) resultantes pueden existir como regioisómeros opcionalmente separables con R¹ y R³ transpuestos.

En el esquema 3 que sigue, los compuestos de la fórmula (III), cuando Y es O, se pueden preparar por condensación de un compuesto de la fórmula (VII) con hidrazina o una sal o hidrato de él, opcionalmente en presencia de un ácido o una base. La base es preferentemente una base de amina terciaria, como trietilamina. El ácido es preferentemente acético ácido. En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de la fórmula (VII) en un disolvente apropiado, como etanol, con hidrazina, o su sal o hidrato, y, si se usa, el ácido o base apropiados, a una

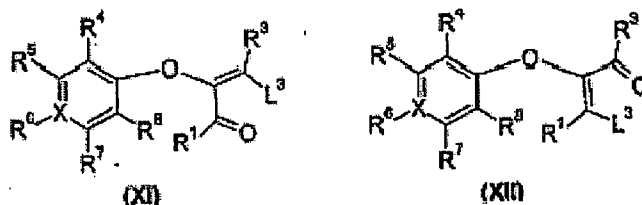
temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción en etanol y acético ácido se calienta a reflujo.



Esquema 3

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de compuestos de la fórmula (VIII) con compuestos de la fórmula (X) y una base apropiada como carbonato de cesio, en un disolvente como acetona. Los compuestos de la fórmula (VIII) son comercialmente disponibles o se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (IX) con un reactivo de cloración. En un procedimiento típico, una solución enfriada de compuesto de la fórmula (IV), en un disolvente apropiado como acetonitrilo, se trata primero con bromuro de tetrabutilamonio y clorotrimetilsilano y luego dimetilsulfóxido seco.

Los equivalentes funcionales de los compuestos de la fórmula (VII) también se pueden usar en esta reacción. Estos incluyen compuestos de la fórmula (XI) o (XII) que siguen, donde L^3 es un grupo lábil apropiado; preferentemente, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, con mayor preferencia $-N(CH_3)_2$.

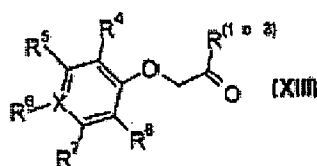


Así, un compuesto de la fórmula (III) se puede preparar por condensación de un compuesto de la fórmula (XI) o (XII), con hidrazina, o una de sus sales o hidratos, opcionalmente en presencia de un ácido o una base (siendo la base preferentemente una base de amina terciaria, como trietilamina y el ácido preferentemente acético ácido). En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de la fórmula (XI) o (XII) en un disolvente apropiado (como etanol) con hidrazina, o su sal o hidrato, y, si se usa, el ácido o base apropiados, a una temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de

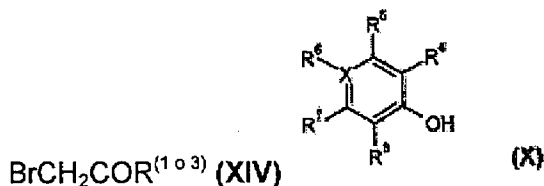
112

reacción se calienta a reflujo. Los compuestos de la fórmula (XI) o (XII) son particularmente apropiados para la síntesis de compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 , o R^3 , respectivamente, representan H.

Los compuestos de la fórmula (XI) en donde R^1 es H y compuestos de la fórmula (XII) en donde R^3 es H y L^3 es dimetilamino, se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XIII), más abajo, con dimetilacetal de dimetilformamida a una temperatura elevada, con preferencia a aproximadamente 100 °C.



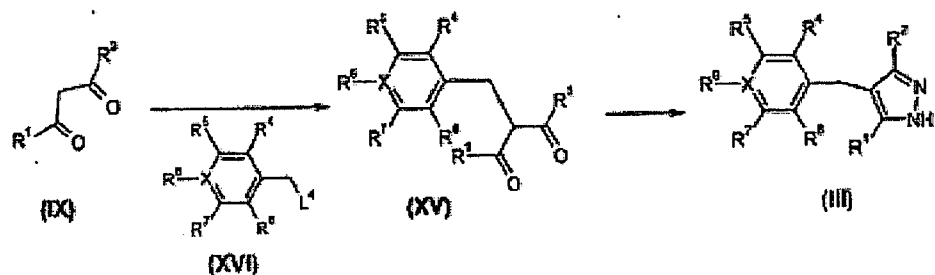
Los compuestos de la fórmula (XIII) están disponibles en negocios o se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XIV), con un fenol de la fórmula (X):



En un procedimiento típico, una solución del compuesto de la fórmula (XIV), en un disolvente apropiado, como acetona, se trata con una base apropiada como carbonato de cesio y el compuesto de la fórmula (X). En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta, por ejemplo, a reflujo. Opcionalmente, se puede añadir un catalizador nucleofílico, como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio.

En el esquema 4 que sigue, los compuestos de la fórmula (III), en donde Y representa CH_2 , se pueden preparar en un método similar al descrito en el esquema 3, por condensación de un compuesto de la fórmula (XV) con hidrazina. Los compuestos de la fórmula (XV) se pueden preparar por alquilación de los compuestos de la fórmula (IX) con compuestos de la fórmula (XVI), donde L^4 es un grupo lábil tal como cloro, bromo o yodo, con una base apropiada como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o 2-butanona a temperaturas de ambiente a reflujo.

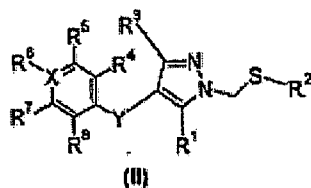
113



Esquema 4

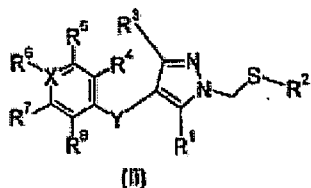
Será apreciado por los especialistas en el arte que, en muchos casos, los compuestos de la fórmula (I) se puedan convertir en otros compuestos de la fórmula (I) por medio de transformaciones del grupo funcional.

Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar compuestos de la fórmula (I), en donde $a=1$, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (II):



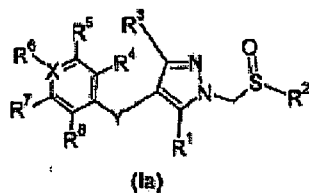
en donde R^1-R^8 , X e Y son como se definieron con anterioridad.

Por otra parte, se provee un proceso para preparar compuestos de la fórmula (I) en donde $a=2$, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (II):



en donde R^1-R^8 , X e Y son como se definieron con anterioridad.

Por otra parte, se provee un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) en donde $a=2$, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (Ia):



en donde R^1-R^8 , X e Y son como se definieron con anterioridad.

También están dentro del alcance de la invención los compuestos

114

intermediarios de la fórmula (II), como se definieron con anterioridad en la presente, todas las sales, solvatos y complejos de ellos y todos los solvatos y complejos de las sales de ellos, tal como se definieron con anterioridad en la presente para los compuestos de la fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies
5 mencionadas anteriormente y sus formas cristalinas.

Cuando se preparan compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, queda abierto para una persona especialista en el arte la selección de rutina de la forma del compuesto de la fórmula (II), que proporciona la mejor combinación de características a este fin. Tales características incluyen el punto de fusión, la
10 solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermediaria y la facilidad resultante con la cual el producto se pueda purificar por aislamiento.

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de ser más potentes, tener una mayor duración de la acción, tener un mayor intervalo de actividad, ser más estables, tener menos efectos secundarios, ser más selectivos o tener otras
15 propiedades más útiles que los compuestos de la técnica anterior.

Así, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de la fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables;
- (ii) un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o uno
20 de sus derivados farmacéuticamente aceptables;
- (iii) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;
- (iv) un compuesto de la fórmula (I) o uno de sus derivados o composiciones
25 farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento;
- (v) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de uno de sus derivados o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas
30 de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome de dolor pélvico crónico;
- (vi) uso como en el punto (v) donde la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomas);
- (vii) un método de tratamiento de un mamífero para tratar endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y
35 secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico),

118

síndrome de dolor pélvico crónico que incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o con uno de sus derivados o composiciones farmacéuticamente aceptables;

(viii) un método como en el punto (vii) donde la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomas);

(ix) intermediarios de las fórmulas (II);

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Espectros de ^1H resonancia magnética nuclear (RMN) eran consistentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los desplazamiento químicos característicos (δ) se indican en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano, utilizando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; br, ancho.

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la memoria descriptiva:

15	HRMS	espectrometría de masa de alta resolución;
	LRMS	espectrometría de masa de baja resolución;
	hplc	cromatografía líquida de alto rendimiento;
	nOe	efecto Overhauser nuclear;
	p.f.	punto de fusión;
20	CDCl_3	deuterocloroformo;
	$\text{D}_6\text{-DMSO}$	deuterodimetilsulfóxido;
	CD_3OD	deuterometanol

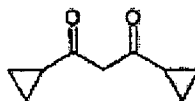
Las preparaciones y ejemplos que siguen ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna forma. Todos los materiales de partida están disponibles en comercios o se describen en la literatura. Todas las temperaturas están en $^{\circ}\text{C}$. La cromatografía flash en columna se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía en capa delgada (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). " R_f " representa la distancia recorrida por un compuesto dividido por la distancia recorrida por el disolvente frente a una placa TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y no están corregidos. La RMN se llevó a cabo usando un espectrómetro Varian-Unity Inova 400MHz RMN o un espectrómetro Varian Mercury 400MHz RMN. La espectroscopia de masa se llevó a cabo con un espectrómetro de masa por electronebulización cuádrupolar única Finnigan Navigator o un espectrómetro de masa Finnigan aQa APCI.

35 Cuando se establece que los compuestos se prepararon de la manera descrita

116

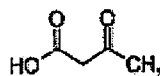
para una anterior Preparación o Ejemplo, el experto en el arte apreciará que los tiempos de reacción, la cantidad de equivalentes de reactivos y temperaturas de reacción se pueden modificar para cada reacción específica y que, sin embargo, puede ser necesario o deseable emplear distintas elaboraciones o condiciones de purificación.

Preparación 1: 1,3-Diciclopropil-propan-1,3-diona



Se añadió metilciclopropanocarboxilato (20,2 ml, 286,3 mmol) a una solución agitada de 1-ciclopropiletanona (9 ml, 152,4 mmol) en dimetilsulfóxido (25 ml). Se agregó metóxido de sodio en polvo (10,8 g, 200 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con tolueno, se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M y luego se extrajo con tolueno. Los extractos combinados se lavaron con carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para proveer el compuesto del título (14,9 g, 78%) en forma de una mezcla 2:1 de enol:cetona. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0,79-0,87 (m, 4H), 0,98-1,01 (m, 4H), 1,46-1,51 (m, 2H-enol), 1,93-1,97 (m, 2H-ceto), 3,70 (s, 2H-ceto), 5,65 (s, 1 H-enol); LRMS : APCI $^+$: m/z 153 [MH^+] ; APCI $^-$ m/z 151 [M-H^-]

Preparación 2: Ácido 3-oxobutanoico

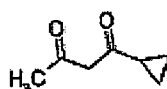


Se disolvió hidróxido de sodio (37,9 g, 947 mmol) en agua (770 ml) y se añadió a una solución de éster metílico del ácido 3-oxo-butanoico (100 g, 861 mmol), a temperatura ambiente, durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, tras lo cual se neutralizó con sulfato de amonio (700 g) y se acidificó lentamente con una solución de ácido clorhídrico concentrado (21,5 ml) en agua (250 ml), con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo luego con éter dietílico (6 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proveer el compuesto del título (58,2 g, 60%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que era una mezcla de tautómeros de ceto: enol.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) : δ = 2,00 (s, 3H-enol), 2,30 (s, 3H-ceto), 3,51 (s, 2H-ceto), 5,02 (s, 1H-enol).

Preparación 3: 1-Ciclopropil-1,3-butanodiona

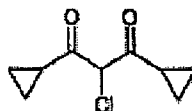
112



Se calentaron a reflujo virutas de magnesio (3,04 g, 125 mmol), suspendidas en metanol (145 ml), bajo nitrógeno durante 1 hora, luego se enfriaron hasta temperatura ambiente y el β -cetoácido de la **Preparación 2** (25,5 g, 250 mmol) disuelto en metanol (25 ml) se añadió gota a gota, con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a temperatura ambiente y luego el disolvente se eliminó a presión reducida para dar la sal de magnesio del ácido. Mientras tanto, el ácido ciclopropan-carboxílico (9,91 ml, 125 mmol) se disolvió en dimetilformamida (200 ml). Se añadió carbonildiimidazol (22,4 g, 138 mmol) en porciones, bajo nitrógeno, a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante -1,5 horas y luego se añadió la sal de magnesio anterior como una solución en N,N-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 92 horas y luego se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (85 ml), seguido de la dilución con agua (170 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (6 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía flash en gel de sílice al eluir con pentano: éter dietílico (100:0 luego 90:10 luego 80:20, en volumen) para proveer el compuesto del título (7,39 g, 24%) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 0,83-0,95 (m, 2H), 1,06-1,10 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 1H), 2,00 (s, 3H); LRMS (electronebulización) : m/z 149 [MNa^+].

Preparación 4: 2-Cloro-1,3-diciclopropil-1,3-propanodiona



Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (36 ml, 296 mmol) a una solución agitada de bromuro de tetrabutilamonio (1,54 g, 5 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió en hielo y la dicetona de la **Preparación 1** (15 g, 98,7 mmol), como una solución en acetonitrilo (30 ml), se añadió gota a gota, seguido de dimetilsulfóxido seco (20 ml, 296 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua, se agitó durante 10 minutos y luego se extrajo con éter dietílico (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

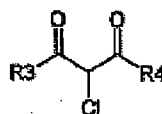
118

nuevamente con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con pentano: éter dietílico (20:1, en volumen) para proveer el compuesto del título en forma de una mezcla 2:7 de tautómeros de ceto: enol (12,1 g, 66%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 1,01-1,07 (m, 4H), 1,16-1,21 (m, 4H), 2,23-2,28 (m, 2H-ceto), 2,39-2,44 (m, 2H-enol), 5,07 (s, 1 H-ceto); LRMS : APCI $^+$: m/z 187 [MH^+]; APCI $^-$ m/z 185 [M-H^-]

Preparaciones 5 a 8

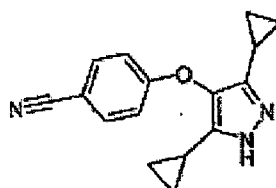
Los compuestos de las siguientes preparaciones que tienen la fórmula general:



se prepararon por medio de un método similar al de la **Preparación 4**, usando la dicetona apropiada como material de partida.

Prep. N.º	R3, R4	Datos analíticos
5	Me, cPr	^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 1,01-1,04 (m, 2H), 1,14-1,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (m, 1H); LRMS : APCI $^+$: m/z 161 [MH^+] ; APCI $^-$ m/z 159 [M-H^-]; (rendimiento del 62 %).
6	Et, Et	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 6H), 2,59 (q, 4H), 4,77 (s, 0,2H, dicetona), 15,50 (s, 0,8H, enol); LRMS (termoesprai): m/z 180 [MNH_4^+] ; (rendimiento del 15 %).
7	tBu, tBu	^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (brs, 18H), 5,65 (s, 1H); LRMS APCI $^-$ m/z 217 [M-H^-]; (rendimiento del 95 %).
8	Me, tBu	^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (brs, 9H), 2,25 (s, 3H), 5,65 (s, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 177 [MH^+] ; APCI $^-$ m/z 159 [M-H^-]; (rendimiento del 70 %).

Preparación 9: 4-(3,5-Diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



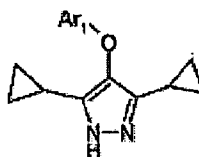
11d

Etapa 1: Una mezcla de clorodicetona de la **Preparación 4** (48,2 g, 258 mmol), 4-cianofenol (37 g, 310 mmol), carbonato de cesio (101 g, 310 mmol) y acetona (1200 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó luego a presión reducida y el residuo se dividió en éter dietílico (1000 ml) y agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con pentano: diclorometano en una relación de 1:1 hasta que el producto comenzó a eluirse y luego en una relación de 1:2 para completar la elución. El disolvente se evaporó para proveer el 4-(1-ciclopropancarboxil-2-ciclopropil-2-oxo-etoxi)-benzonitrilo intermediario en forma de un sólido (44,1 g). [NB - este intermediario se puede purificar opcionalmente por cromatografía en gel de sílice al eluir con mezclas de acetato de etilo: pentano o tomar en la Etapa 2 como dicetona cruda]

Etapa 2: El 4-(1-ciclopropancarboxil-2-ciclopropil-2-oxo-etoxi)-benzonitrilo (44 g, 162 mmol) se disolvió en ácido acético (500 ml). Una solución de hidrato de hidrazina (8,7 ml, 179 mmol) en etanol (50 ml) se añadió luego a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante aproximadamente 3 horas. Los disolventes se evaporaron luego a presión reducida y los residuos se dividieron en éter dietílico (600 ml) e hidróxido de amonio diluido acuoso (25 ml de hidróxido de amonio concentrado en 500 ml de agua) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con éter dietílico (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido se suspendió en éter diisopropílico (50 ml), se filtró y se enjuagó con éter diisopropílico (2 x 30 ml) y pentano (2 x 100 ml) para proveer el compuesto del título (39,5 g, 58%) en forma de un sólido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,76-0,81 (m, 8H), 1,59-1,65 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 266 [MH^+]; APCI $^+$: m/z 264 [$\text{M} - \text{H}$].

Preparaciones: 10 a 24



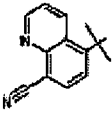
30

Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon usando un método similar a la **Preparación 9** con la clorodicetona de la **Preparación 4** y el fenol apropiado (Ar_1OH disponible en comercios, o de las Preparaciones 42 ó

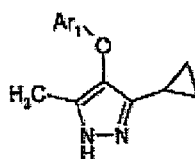
45) como materiales de partida.

Prep. N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
10		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,75-0,86 (m, 8H), 1,59-1,66 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,52 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 280 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 278 [M-H] ⁻ (rendimiento del 45%)
11		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,75-0,81 (m, 8H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 6,67 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 294 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 292 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 55 %).
12		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,76-0,79 (m, 4H), 0,82-0,85 (m, 4H), 1,59-1,64 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,55 (brs, 1H), 7,60 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 300 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 298 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 50 %).
13		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,76-0,87 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,77 (dd, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 7,55 (dd, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 284 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 282 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 48 %).
14		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,76-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 300 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 298 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 35 %).
15		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 284 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 282 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 38 %).
16		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,77-0,81 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,20 (m, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 296 [MH ⁺]. (rendimiento del 25 %).
17		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,73-0,79 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,76 (dd, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,50 (d, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 316 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 314 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 25 %).

121

Prep. N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
18		¹ H-RMN (400MHz, d-6 acetona): δ = 0,72-0,80 (m, 8H), 1,69 (m, 2H), 2,81 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,93 (dd, 1,76 Hz, 1H), 9,13 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 317 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 315 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 22 %).
19		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,77 (d, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,66 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,72 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 292 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 290 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 35 %).
20		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 2H), 7,30 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 293 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 291 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 43 %).
21		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,63 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 277 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 275 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 46 %).
22		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,75-0,86 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 8,96 (s, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 295 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 293 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 40 %).
23		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,74-0,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 6,48 (m, 3H), 7,4 (brs, 1H) LRMS : APCI ⁺ : m/z 277 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 275 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 41 %).
24		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,75-0,86 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,02 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 295 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 293 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 41 %).

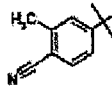
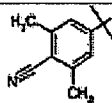
Preparaciones: 25 a 26



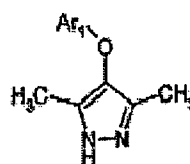
m2

Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar a la **Preparación 9** usando la clorodicetona de la **Preparación 5** y el fenol apropiado (Ar_1OH disponible en comercios, o de la Preparación 42) como materiales de partida

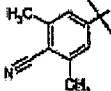
5

Prep. N.º	Ar_1-	Datos analíticos
25		1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,77-0,81 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,77 (d, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 254 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 252 [M-H] ⁻ ; (rendimiento del 71 %).
26		1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,76-0,82 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 6,64 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 268 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 266 [M-H] ⁻ ; (rendimiento del 62 %).

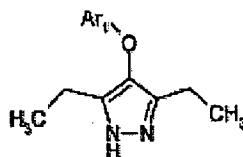
Preparación 27



Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar a la **Preparación 9** usando 3-cloro-2,4-pentanediona comercial y el fenol apropiado (Ar_1OH) como materiales de partida.

Prep. N.º	Ar_1-	Datos analíticos
27		1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,12 (s, 6H), 2,47 (s, 6H), 6,62 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 242 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 240 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 55 %).

Preparaciones: 28 a 29

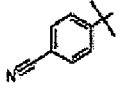
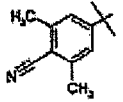


15

Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon

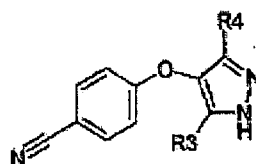
129

por medio de un método similar a la **Preparación 9** usando la clorodicetona de la **Preparación 6** y el fenol apropiado (Ar_1OH) como materiales de partida.

Prep. N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
28		1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1,14 (t, 6H), 2,48 (q, 4H), 6,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 10,31 (brs, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 242 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 240 [M-H] ⁻ ; (rendimiento del 45 %).
29		1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,17 (t, 6H), 2,47-2,50 (m, 10H), 6,62 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 270 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 268 [M - H] ⁻ . (rendimiento del 49 %).

5

Preparaciones: 30 a 31

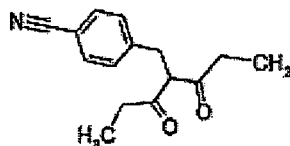


Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar a la descrita para la **Preparación 9** usando 4-cianofenol y las clorodicetonas apropiadas descritas en las **Preparaciones 7 & 8** como materiales de partida.

10

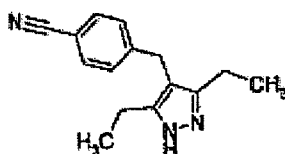
Prep. N.º	R3, R4	Datos analíticos
30	tBu, tBu	1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1,2 (s, 18H), 6,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 10,0 (brs, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 298 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 296 [M-H] ⁻ ; (rendimiento del 37 %).
31	Me, tBu	1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (s, 9H), 2,0 (s, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,0 (brs, 1 H); LRMS : APCI : m/z 256 [MH ⁺]; APCI ⁻ : m/z 254 [M-H] ⁻ ; (rendimiento del 44 %).

104

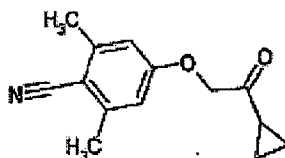
Preparación 32: 4-(3-Oxo-2-propionilpentil)benzonitrilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 3,43 g, 86 mmol) a una solución de 3,5-heptanodiona (10 g, 78 mmol), en 2-butanona (200 ml), bajo nitrógeno. Se observó una ligera exotermia durante la evolución del gas. Se añadió luego yoduro de sodio (11,7 g, 78 mmol), seguido de bromuro de 4-cianobencilo (15,29 g, 78 mmol) en 2-butanona (20 ml) y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Se filtró luego para remover el precipitado y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en diclorometano (100 ml) y se eliminó el bromuro de sodio sólido por filtración. El filtrado de diclorometano se lavó luego con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color anaranjado. Se suspendió en éter dietílico y se filtró para proveer el compuesto del título (11,01 g, 58%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,98 (t, 6H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,97 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,56 (d, 2H); LRMS : APCI : m/z 242 [M-H].

Preparación 33: 4-[(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)metil]benzonitrilo

El compuesto del título (4,9 g, 45%) se preparó por medio de un método similar al de la **Etapa 2** de la **Preparación 9** usando la dicetona de la **Preparación 32** e hidrazina como materiales de partida. ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 6H), 2,51 (q, 4H), 3,82 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (d, 2H); LRMS APCI⁺: m/z 240 [MH⁺].

Preparación 34: 4-(2-Ciclopropil-2-oxoetoxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo

25

Se añadió bromo (12,84 ml, 250 mmol) gota a gota, durante 10 minutos, a una solución enfriada con hielo de ciclopropilmetiicetona (21 g, 250 mmol), en metanol

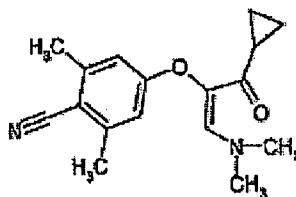
129

(150 ml), bajo nitrógeno. La reacción se dejó proceder con la temperatura interna por debajo de 10 °C, hasta que se observó una decoloración. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se añadió agua (75 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con
 5 agua (225 ml) y se extrajo 4 veces con éter dietílico (4 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio (250 ml), seguido de agua (250 ml), seguido de salmuera (250 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proveer 2-bromo-1-ciclopropiletanona.

10 Se añadió carbonato de cesio (30,7 g, 111,16 mmol) a una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzonitrilo (15,27 g, 101,89 mmol), en acetona (377 ml). Luego se añadió 2-bromo-1-ciclopropiletanona (15,1 g, 62,6 mmol), en acetona (100 ml), gota a gota durante 5 minutos, a la suspensión y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y el
 15 residuo se dividió en una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (300 ml) y diclorometano (300 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con diclorometano: pentano (50:50 a 80:20, en volumen) para proveer el
 20 compuesto del título (13,5 g, 64%) en forma de un sólido.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 0,97-1,01 (m, 2H), 1,12-1,15 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 4,71 (s, 2H), 6,61 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : 230 [MH⁺]

Preparación 35: 4-[(E/Z)-1-(Ciclopropilcarbonyl)-2-(dimetilamino)vinil]oxi-2,6-dimetilbenzonitrilo



25

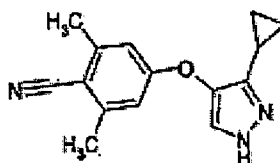
El benzonitrilo de la **Preparación 34** (11,8 g, 51,46 mmol) y dometilacetal de NN-dimetilformamida (13,7 ml, 102,93 mmol) se calentaron a 105 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyéndolo con
 30 diclorometano: pentano (50:50 luego 80:20 luego 100:0, en volumen) para proveer el compuesto del título (11,19 g, 76%) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,63 (brs, 2H), 0,91 (brs, 2H), 1,93 (m, 1H),

126

2,44 (s, 6H), 2,96 (s, 6H), 6,69 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : 285 [MH⁺].

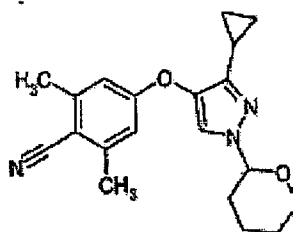
Preparación 36: 4-[(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo



El benzonitrilo de la **Preparación 35** (11,19 g, 39,3 mmol) se disolvió en ácido
 5 acético (62 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (2,11 ml, 43,6 mmol) y la mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción
 se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en agua (150 ml) y éter dietílico
 (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró
 a presión reducida para proveer el compuesto del título (9,71g, 98%) en forma de un
 10 sólido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,82-0,88 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 2,47 (s, 6H),
 6,70 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 10,5 (brs, 1 H); LRMS : APCI⁺ : m/z 254 [MH⁺]; APCI⁻ : m/z
 252 [M-H]⁻

Preparación 37: 4-[(3-Ciclopropil-1-tetrahydro-2H-piran-2-il-1H-pirazol-4-il)oxi]-
 15 2,6-dimetilbenzonitrilo

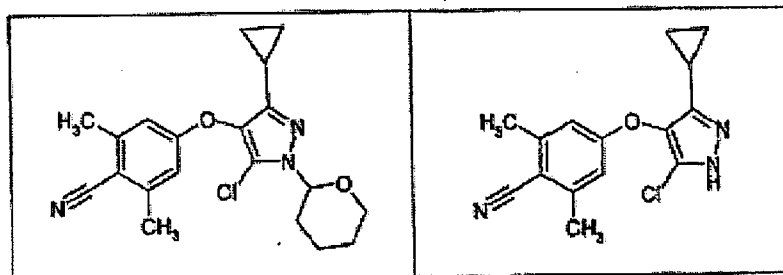


Se añadió ácido p-toluensulfónico (20 mg, 0,12 mmol) a una solución de
 benzonitrilo de la Preparación 36 (1 g, 3,94 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Luego
 se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (664 mg, 7,9 mmol) gota a gota a temperatura
 20 ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno,
 durante 15 horas. Más tarde se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió en
 acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). La capa orgánica se
 lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a
 presión reducida para proveer el compuesto del título (1,33 g, 100%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,74-0,79 (m, 2H), 0,83-0,87 (m, 2H), 1,54-1,76
 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 3,51 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,09 (m,
 1H), 6,70 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), contaminado con un poco de 3,4-dihidro-2H-pirano;
 LRMS : APCI⁺ : m/z 338 [MH⁺] y m/z 254 [M-THP].

122

Preparaciones 38 & 39: 4-[(5-Cloro-3-ciclopropil-1-tetrahidro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazol-4-il)oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo & 4-[(5-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il) oxi]-2,6-dimetilbenzonitrilo



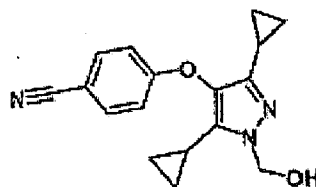
Se añadió N-clorosuccinimida (764 mg, 5,71 mmol) a una solución del pirazol de la Preparación 37 (1,33 g, 3,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla de reacción se calentó luego a 50 °C durante 15 horas. Luego se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió en diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice al eluir con acetato de etilo: pentano (gradiente de 2:98 a 30:70, en volumen) para proveer el compuesto de la **Preparación 38** (388 mg, 18%) eluido primero.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,65 (m, 1H), 0,84-0,92 (m, 3H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 3H), 1,94 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,48 (s, 7H), 3,67 (t, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 6,62 (s, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 288 [(M-THP)H $^+$].

La posterior elución dio el compuesto de la **Preparación 39** (325 mg, 20%).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,80-0,82 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 2H), 1,74 (m, 1 H), 2,49 (s, 6H), 6,65 (s, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 288 [MH $^+$]; APCI $-$: m/z 286 [M-H].

Preparación 40: 4-(3,5-Diciclopropil-1-hidroximetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



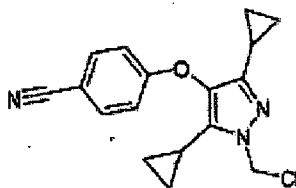
Una mezcla del pirazol de la **Preparación 9** (2,9 g, 10,9 mmol) y formaldehído acuoso (solución al 37% en peso en agua, 40 ml) se calentó hasta 60 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se dividió en acetato de etilo (100 ml) y cloruro de amonio saturado acuoso (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 30 ml) y luego salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el

128

compuesto del título crudo en forma de un semisólido (4,6 g, >100% debido a impurezas).

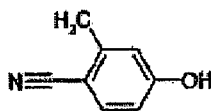
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 0,78-0,82 (m, 8H), 1,6 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 296 [MH^+].

5 Preparación 41: 4-(1-Clorometil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



Se añadió cloruro de tionilo (1,14 ml, 15,2 mmol) a una solución del hidroximetilpirazol crudo de la Preparación 40 (aproximadamente 10,9 mmol crudo) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y
10 luego se agregó otra porción de cloruro de tionilo (1,14 ml, 15,2 mmol) y se continuó agitando durante 90 minutos adicionales. La mezcla se evaporó a presión reducida y se azeotrópeó con tolueno (5 x 30 ml) para dar el compuesto del título crudo en forma de un sólido (3,8 g). ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 0,78-0,82 (m, 8H), 1,55 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 5,9 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

15 Preparación 42: 4-Hidroxi-2-metil benzonitrilo

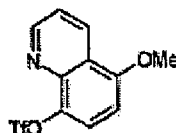


Se añadió tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 747 ml, 747 mmol) se añadieron gota a gota, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a una suspensión comercialmente disponible de 4-metoxi-2-metil-benzonitrilo (44 g, 298 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (121 g, 327 mmol) en diclorometano (750 ml), bajo nitrógeno, durante 40 minutos. Una vez completa la adición, la solución amarilla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó luego por adición gota a gota de agua, manteniendo la temperatura interna por debajo de $10\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se filtró por Arbocel $^{\text{TM}}$ y las capas se separaron. Las capas
20 acuosas se extrajeron nuevamente con diclorometano (250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo espeso. La tritución del aceite en diclorometano, seguido de filtración, dio un primer lote del compuesto del título (10,8 g, 27%) en forma de un
25 sólido blanco. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía flash en gel de
30

sílice, eluyendo con pentano: acetato de etilo (70:30, en volumen) para proveer más del compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,4 g, 36%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 2,46 (s, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,45 (d, 1H); LRMS : APCI $^+$: m/z 132 [M-H] $^+$

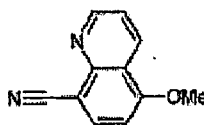
5 Preparación 43: Éster 5-metoxi-quinolin-8-ílico del ácido trifluorometansulfónico



Se añadió lentamente anhídrido trifluorometansulfónico (12 ml, 77,0 mmol), durante aproximadamente 5 minutos, a una solución agitada de 5-metoxi-quinolin-8-ol (Synth. Commun. 1997, 27(20), 3573-3579) (1,5 g, 8,6 mmol) y piridina (5,5 ml, 68,5 mmol) en diclorometano (34 ml) a 0 °C, bajo nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 horas. La mezcla se dividió luego entre diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). El extracto orgánico se lavó luego con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proveer un sólido amarillo crudo. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo, 95% de pentano, dio como resultado el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2,62 g, 99%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,02 (s, 3 H) 6,79 (d, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 8,58 (dd, 1 H) 9,03 (dd, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 308 [MH] $^+$.

20 Preparación 44: 5-Metoxi-quinolin-8-carbonitrilo

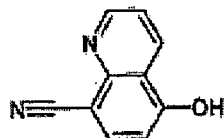


Se mezclaron cianuro de sodio (835 mg, 17,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (492 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre (I) (162 mg, 0,85 mmol) y el producto de la Preparación 43 (2,62 g, 8,52 mmol) en un recipiente de base redonda de 250 ml y se inundó con nitrógeno. Se añadió acetonitrilo (43 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se diluyó luego con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de ArbocelTM. El filtrado se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice al eluir con acetato de etilo: pentano (gradiente de 10:90 a 30:70, en volumen) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1290 mg, 82%).

120

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 4,08 (d, 3 H) 6,90 (d, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,62 (dd, 1 H) 9,09 (dd, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 185 [MH^+].

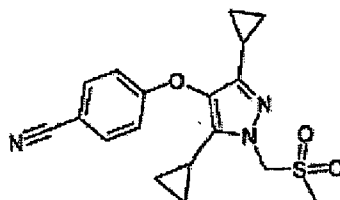
Preparación 45: 5-Hidroxi-quinolin-8-carbonitrilo



5 A una solución agitada del carbonitrilo de la **Preparación 44** (750 mg, 4,1 mmol) en 1-metilpirrolidinona (20 ml), a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se añadió tiofenolato de sodio (673 mg, 6,1 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta 200 °C durante 14 horas. La mezcla se dividió luego en éter dietílico (100 ml) y NaOH acuoso 1 N (50 ml). La fase acuosa se acidificó HCl 1 N (-50 ml) y se
10 extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml) y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proveer el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (210 mg, 30%).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, d-6 acetona): δ = 7,15 (d, 1 H), 7,63 (m, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,70 (d, 1 H) 9,07 (m, 1 H) 9,09 (dd, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 171 [MH^+].

15 **Ejemplo 1:** 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



Etapas 1:

El pirazol de la **Preparación 9** (10 g, 37,7 mmol) se disolvió en dimetoxietano (200 ml). A esta solución se añadió terc-butóxido de potasio (4,65 g, 42 mmol) y luego la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 30 min. Se agregó clorometil-metilsulfuro (4 g, 42 mmol) y la temperatura de reacción se mantuvo a 60 °C durante 2 horas. El análisis de TLC indicó la reacción incompleta, de modo que se agregaron otras porciones de terc-butóxido de potasio (2 g, 18 mmol) y clorometil-metilsulfuro (2 g, 21 mmol). Después de otros 90 minutos, se enfrió la reacción y se dividió en éter dietílico (500 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 N (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite amarillo del intermediario crudo (4-(3,5-diciclopropil-

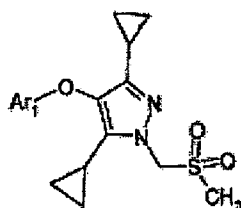
131

1-metilsulfanilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo). [NB - este intermediario se puede purificar opcionalmente por cromatografía en gel de sílice al eluir con mezclas de acetato de etilo: pentano o se tomó en la Etapa 2 como sulfuro crudo]

Etapla 2:

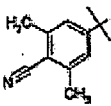
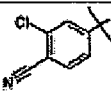
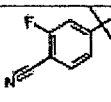
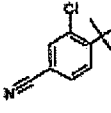
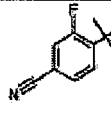
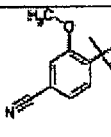
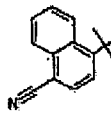
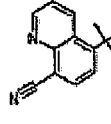
- 5 Se añadió Oxone® (30 g, 49 mmol) a una solución del intermediario de la etapa 1 en metanol (500 ml) y agua (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas y se agregó otra porción de Oxone® (10 g, 16 mmol). Tras 2 horas adicionales a 60 °C, la mezcla se dividió en éter dietílico (800 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 N (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces
- 10 con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con acetato de etilo: pentano (1:1) para dar el compuesto del título (7,4 g). Este sólido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título puro (5,4 g, 40%)
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 0,71 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,61 (d, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 358 [MH⁺]; p.f. 141,5-142,5 °C.

Ejemplos: 2 a 16



- 20 Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon usando un método similar al **Ejemplo 1** con los pirazoles de las **Preparaciones 10 a 24**.

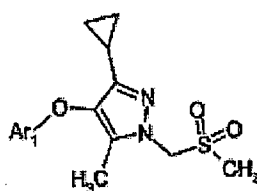
Ej N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
2		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,72 (m, 2H), 0,78-0,81 (m, 4H), 0,85-0,87 (m, 2H), 1,58 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 2,52 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,76 (d, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,54 (d, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 372 [MH ⁺]; Pf = 140,7 a 141,3 °C; (rendimiento del 72 %).

Ej N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
3		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,73 (m, 2H), 0,78-0,81 (m, 4H), 0,83-0,88 (m, 2H), 1,58 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 2,48 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,64 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 386 [MH ⁺]; (rendimiento del 75 %).
4		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,72 (m, 2H), 0,78-0,83 (m, 4H), 0,87-0,90 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,61 (d, 1 H); LRMS APCI ⁺ : m/z 392 [MH ⁺]; (rendimiento del 85 %).
5		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,71(m, 2H), 0,79-0,89 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 7,56 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 376 [MH ⁺]; (rendimiento del 88 %).
6		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,8 (m, 4 H) ,60 (m, 1 H) 1,71 (m, 1 H) 3,03 (s, 1 H) 5,26 (s, 1 H) 6,82 (d, 1 H) 7,49 (dd, 1H) 7,74 (d, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 392 [MH ⁺]; (rendimiento del 75 %).
7		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,72-0,89 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,71 (m, 1 H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,86 (t, 1 H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 376 [MH ⁺]; (rendimiento del 85 %).
8		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,72-0,85 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,72 (d, 1 H), 7,20 (m, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 388 [MH ⁺]; (rendimiento del 70 %).
9		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8H), 1,51 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,64 (m, 1 H), 7,71 (m, 2H), 8,18 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H); LRMS : APCI ⁺ m/z 408 [MH ⁺]; (rendimiento del 90 %).
10		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,72-0,77 (m, 8H), 1,50 (m, 1H), 1,71 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,56 (dd, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,72 (dd, 1 H), 9,11 (dd, 1 H); LRMS : APCI ⁺ m/z 409 [MH ⁺]; (rendimiento del 85 %).

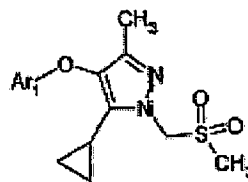
133

Ej N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
11		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,69-0,87 (m, 8H), 1,58 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,63 (t, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 384 [MH ⁺]; (rendimiento del 69 %).
12		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8 H) 1,59 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H), 6,64 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1 H); LRMS : APCI : m/z 385/387 [MH ⁺]; (rendimiento del 80 %).
13		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8 H), 1,59 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 6,60 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,08 (m,1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 369 [MH ⁺]; (rendimiento del 75 %).
14		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 0,73 (m, 2 H), 0,81 (m, 2 H), 0,88 (m, 2 H), 1,59 (m, 1 H), 1,73 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2 H), 6,55 (dd, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 387 [MH ⁺]; (rendimiento del 50 %).
15		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,40-6,55 (m, 3H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 369 [MH ⁺]; (rendimiento del 77 %).
16		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): δ= 0,65-0,74 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,73 (m, 1 H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,65 (m, 1 H), 7,04 (m, 1H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 387 [MH ⁺]; (rendimiento del 78 %).

Ejemplos: 17 a 20



Regioisómero 1



Regioisómero 2

5

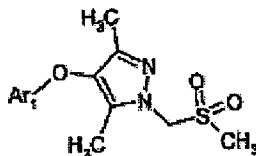
Los compuestos de las fórmulas generales dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar al **Ejemplo 1** por medio de los pirazoles de

134

las **Preparaciones 25 a 26**. Los regioisómeros se separaron por cromatografía en gel de sílice con el regioisómero 1, pero eluyendo antes el regioisómero 2.

Ej N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
17,18		Regioisómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 0,78-0,82 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,76 (d, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H); LRMS : APCI⁺ m/z 346 [MH⁺]; (rendimiento del 35 %). Regioisómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 0,70-0,73 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,53 (d, 1H); LRMS : APCI⁺ : m/z 346 [MH⁺]; (rendimiento del 25 %).
19, 20		Regioisómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,80-0,83 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,63 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 360 [MH⁺]. (rendimiento del 30 %). Regioisómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 0,71-0,73 (m, 2H), 0,85-0,88 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,59 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 360 [MH⁺]. (rendimiento del 22 %).

5

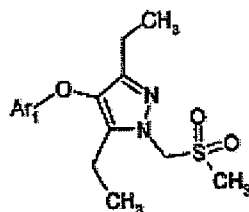
Ejemplo: 21

Se prepararon compuestos de la fórmula general dada con anterioridad por medio de un método similar al Ejemplo 1 usando el pirazol de la **Preparación 27**.

Ej N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
21		¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 2,06 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,60 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 334 [MH⁺]. (rendimiento del 86 %).

10

Ejemplos: 22 a 23



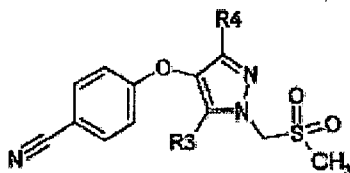
Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar al Ejemplo 1 por medio de los pirazoles de las

5 Preparaciones 28 a 29.

Ej N.º	Ar ₁ -	Datos analíticos
22		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (t, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,64 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 334 [MH ⁺]. (rendimiento del 88 %).
23		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ= 1,13 (t, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,64 (q, 2H), 3,01 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,61 (s, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 362 [MH ⁺]; (rendimiento del 90 %).

10

Ejemplos: 24 a 26



Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar al Ejemplo 1 por medio de los pirazoles de las Preparaciones 30 a 31. Los regioisómeros 25 & 26 se separaron por medio de cromatografía con 25 eluyendo con anterioridad 26.

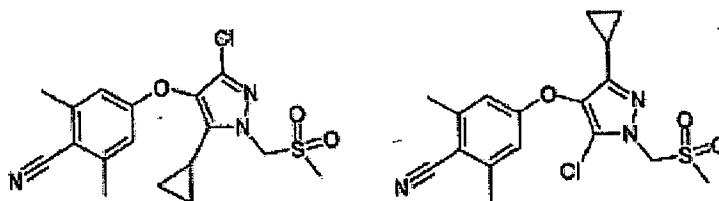
15

Ej N.º	R3, R4	Datos analíticos
--------	--------	------------------

126

Ej N.º	R3, R4	Datos analíticos
24	tBu, tBu	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (s, 9H), 1,3 (s, 9H), 3,2 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$:m/z 390 [MH^+]. (rendimiento del 50 %).
25	Me, tBu	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,2 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$:m/z 348 [MH]. (rendimiento del 10 %).
26	tBu, Me	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,4 (s, 9H), 1,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$:m/z 348 [MH^+]. (rendimiento del 5 %).

Ejemplos 27 & 28: 4-(3-Cloro-5-ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo & 4-(5-cloro-3-ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo



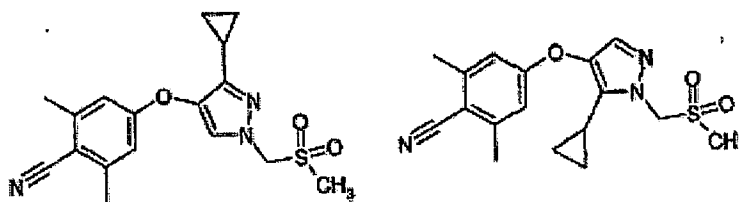
5

Los **Ejemplos 27 & 28** se prepararon por medio de un método similar al **Ejemplo 1** usando el pirazol de la Preparación 39, pero los regioisómeros se aislaron en forma de una mezcla 40:60.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,78-0,80 (m, 2H, regioisómero principal A), 0,84-0,88 (m, 4H, regioisómero inferior B), 0,93-0,96 (m, 2H, A), 1,69 (m, 1 H, A), 1,79 (m, 1 H, B), 2,50 (s, 6H, A+B), 3,04 (s, 3H, B), 3,10 (s, 3H, A), 5,19 (s, 2H, B), 531 (s, 2H, A), 6,62 (s, 2H, A), 6,67 (s, 2H, B); LRMS : APCI $^+$: m/z 380 [MH^+].

10

Ejemplos: 29 & 30



15

Regioisómero 1

Regioisómero 2

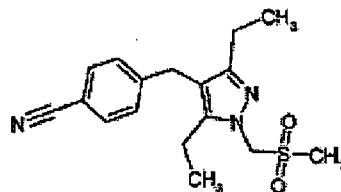
Se prepararon compuestos de la fórmula general dada con anterioridad por medio de un método similar al **Ejemplo 1** usando el pirazol de la Preparación 36. Los regioisómeros se separaron por cromatografía en gel de sílice con el regioisómero 1,

pero eluyendo antes el regioisómero 2.

Ej N.º	Datos analíticos
29	Regioisómero 1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,85 (m, 4 H) 1,66 (m, 1 H) 2,48 (s, 6 H) 2,90 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 6,70 (s, 2H) 7,48 (s, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 346 [MH^+]; (rendimiento del 32 %).
30	Regioisómero 2: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,75 (m, 2 H) 0,91 (m, 2 H) 1,77 (m, 1 H) 2,48 (m, 6 H) 3,05 (s, 3 H) 5,36 (s, 2H) 6,65 (s, 2 H) 7,39 (s, 1 H); LRMS : APCI $^+$: m/z 346 [MH^+]; (rendimiento del 4 %).

5

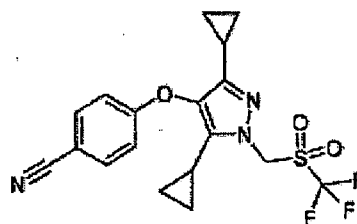
Ejemplo 31: 4-({3,5-Dietil-1-[(metilsulfonil)metil]-1H-pirazol-4-il}metil)benzonitrilo



El compuesto del título (123 mg, 87%) se preparó por medio de un método similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 33**.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 1,04-1,12 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,67 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,56 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 332 [MH^+].

Ejemplo 32. 4-(3,5-Diciclopropil-1-trifluorometansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)benzonitrilo



15

Etapas 1:

Se añadió CuSCF_3 (0,21 g, 1,28 mmol) a una solución de clorometilpirazol de la **Preparación 41** (0,2 g, 0,64 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se agitó durante 3

150

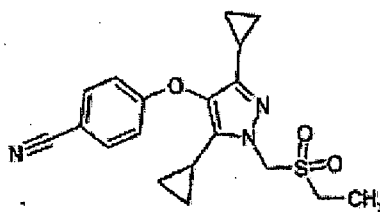
días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con acetato de etilo: pentano (10:90) para dar el intermediario de sulfuro (75 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,78-0,82 (m, 8H), 1,25 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H). LRMS : APCI⁺ : m/z 380 [MH⁺].

Etapla 2:

Se añadió Oxone[®] (610 mg, 1 mmol) a una solución del intermediario de sulfuro (75 mg) de la etapa 1 anterior en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió otra porción de Oxone[®] (244 mg, 0,2 mmol). Después de 24 horas adicionales, la mezcla se dividió en éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo marrón. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 5-10% de diclorometano en pentano para dar el compuesto del título (16 mg, 20 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 0,65-0,90 (m, 8H), 1,55 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 5,4 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 412 [MH⁺].

Ejemplo 33: 4-(3,5-Diciclopropil-1-etansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



Etapla 1:

Se añadió etiltiolato de sodio (54 mg, 0,64 mmol) a una solución del clorometilpirazol de la Preparación 41 (0,2 g, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con acetato de etilo: pentano (10:90) para dar el intermediario de sulfuro

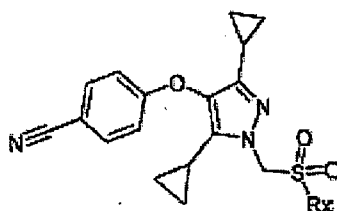
134

en forma de un sólido (135 mg, 70%). $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,65-0,82 (m, 8H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 2,65 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H). LRMS : APCI $^+$: m/z 340 [MH^+].

Etapa 2:

- 5 Se añadió Oxone $^{\text{®}}$ (732 mg, 12 mmol) a una solución del intermediario de sulfuro (135 mg) de la etapa 1 anterior en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se dividió en éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo sólido. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 5-10% de diclorometano en pentano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (59 mg, 40 %). $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,7-0,9 (m, 8H), 1,4 (t, 3H), 1,55 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 3,1 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H). LRMS : APCI $^+$: m/z 372 [MH^+].
- 10
- 15

Ejemplos: 34 y 35

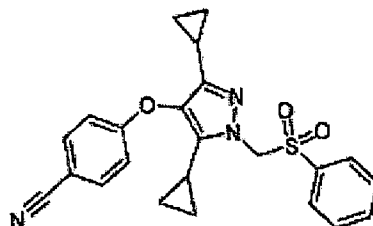


- Los compuestos de la fórmula general dados con anterioridad se prepararon por medio de un método similar al Ejemplo 33 usando el alquiltiolato de sodio apropiado, seguido por oxidación con Oxone $^{\text{®}}$.
- 20

Ej N.º	Rx-	Datos analíticos
34	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,7-0,9 (m, 8H), 1,4 (d, 6H), 1,55 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); LRMS : APCI $^+$: m/z 386 [MH^+]. (rendimiento general del 31%)
35	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,70 (m, 2H), 0,79 (m, 4H), 0,87 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,56 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 5,39 (s, 2H) 6,96 (d, 2H), 7,6 (d, 1 H); LRMS (electronebulización) : m/z 422 [MNa^+]. (rendimiento general del 29%)

120

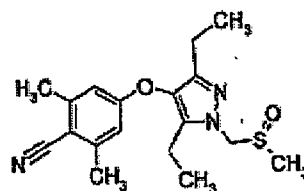
Ejemplo 36: 4-(1-Bencensulfonilmetil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



5 El compuesto del título (275 mg, rendimiento del 66%) se preparó por medio de un método similar al del **Ejemplo 1** usando el pirazol de la **Preparación 9** (265 mg, 1 mmol) y sulfuro de clorometilfenilo en lugar de sulfuro de clorometilmetilo en la Etapa 1, seguido por oxidación con Oxone[®], por medio de un método similar a la Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,45 (m, 2H), 0,60-0,70 (m, 4H), 0,88 (m, 2H), 1,40 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 5,40 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); RMS (electrosprai) : m/z 420 [MH⁺]. (rendimiento general del 66%)

Al controlar los equivalentes de Oxone[®] en la oxidación del sulfuro en sulfona, es posible aislar el intermediario de sulfóxido. Esto se ilustra por medio de los siguientes **Ejemplos 37 y 38**.

15 **Ejemplo 37:** 4-({3,5-Dietil-1-[(metilsulfinil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo

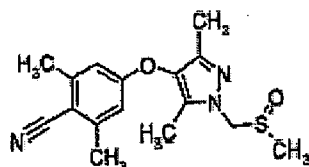


Se añadió Oxone[®] (0,5 equivalentes; 120 mg, 0,2 mmol) a una solución de una porción del sulfuro formado según la **Etapa 1** del **Ejemplo 23** (130 mg, 0,39 mmol) en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se evaporó al vacío y el residuo se dividió en agua (10 ml) y diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y luego se evaporaron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice al eluir con acetato de etilo: pentano (1:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (100 mg, 73%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,09-1,14 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,62-2,66 (m, 5H), 5,02 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 6,61 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ :m/z 346 [MH⁺]

12/1

Ejemplo 38: 4-({3,5-Dimetil-1-[(metilsulfinil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo



El compuesto del título (145 mg, 63%) se preparó por medio de un método similar al del **Ejemplo 37** usando una porción del sulfuro formado según la **Etap**a 1 del **Ejemplo 21** y Oxone (0,5 equivalente) como materiales de partida.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,16 (d, 1 H), 6,60 (s, 2H); LRMS : APCI⁺ : m/z 318 [MH⁺]

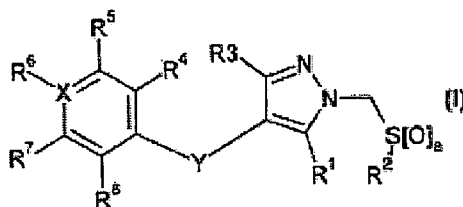
Ejemplo 39:

Los ejemplos de los compuestos específicos, ensayaron en tamiz **1,0** tal como se describió con anterioridad en cuanto al antagonismo funcional de la progesterona, se ilustran en la siguiente tabla.

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ (nM)
3	8
5	44
17	22
19	7
20	15
23	6

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (I):



o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde

- 5 R^1 y R^3 representan, de modo independiente, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o halógeno;
- R^2 representa alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo;
- a representa 1 ó 2;
- R^4 , R^5 , R^7 y R^8 representan, de modo independiente, H, alquilo C_{1-6} ,
- 10 alquil C_{1-6} oxi, CN o halógeno, o R^4 y R^5 ,
- o R^7 y R^8 , junto con el anillo al que están unidos, forman un arilo o sistema de anillos heterocíclicos fusionados;
- X representa C o N;
- Y representa CH_2 u O; y
- 15 R^6 representa H, CN o halo, pero cuando X representa N, entonces R^6 no está presente.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2,
- 20 en donde R^2 representa alquilo C_{1-6} .
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^4 representa H.
- 25 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 representa H, alquilo C_{1-6} o halógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^4 y R^5 representan juntos un anillo fenilo o piridinilo fusionado con el anillo al que están unidos.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^6 representa CN.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

7/13

en donde R⁷ representa H, alquilo C₁₋₆ o halógeno.

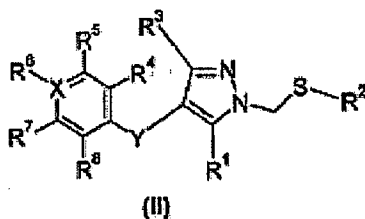
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁸ representa H.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 10, en donde Y representa O.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
- 10 benzonitrilo;
- 2-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-fluoro-benzonitrilo;
- 3-Cloro-4-(3,5-diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-fluoro-benzonitrilo;
- 15 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-3-metoxi-
- benzonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-naftalen-1-
- carbonitrilo;
- 5-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolin-8-
- 20 carbonitrilo;
- 4-(3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-quinolina;
- 4-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-3,5-diciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol;
- 3,5-Diciclopropil-4-(3,4-difluoro-fenoxi)-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol;
- 3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-4-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
- 25 3,5-Diciclopropil-4-(3,5-difluoro-fenoxi)-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol;
- 3,5-Diciclopropil-1-metansulfonilmetil-4-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)-1H-pirazol;
- 4-(3-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-
- benzonitrilo;
- 4-(5-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2-metil-
- 30 benzonitrilo;
- 4-(3-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
- benzonitrilo;
- 4-(5-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
- benzonitrilo;
- 35 4-(1-Metansulfonilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;

- 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Di-terc-butil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3-terc-Butil-1-metansulfonilmetil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 5 4-(5-terc-Butil-1-metansulfonilmetil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3-Cloro-5-ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
 benzonitrilo;
 4-(5-Cloro-3-ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-
 benzonitrilo;
 10 4-(3-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(5-Ciclopropil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-trifluorometansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Diciclopropil-1-etansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 15 4-[3,5-Diciclopropil-1-(propan-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo;
 4-[3,5-Diciclopropil-1-(2-metil-propan-2-sulfonilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-
 benzonitrilo;
 4-(1-Bencensulfonilmetil-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo;
 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo;
 20 4-(3,5-Dietil-1-metansulfonilmetil-1H-pirazol-4-iloxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo; uno
 de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

13. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a representa 1, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (II):

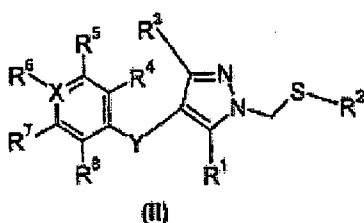


25

en donde R^1 - R^8 , X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

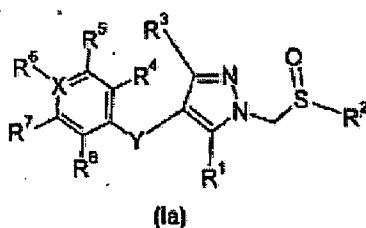
14. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a representa 2, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (II):

MS



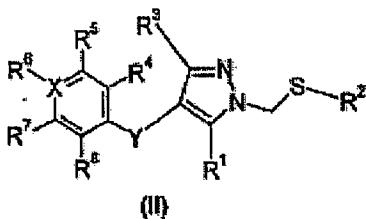
en donde R^1 - R^8 , X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

15. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a representa 2, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (Ia):



en donde R^1 - R^8 , X e Y son como se definieron con anterioridad.

16. Un compuesto de Fórmula (II):



- 10 en donde R^1 - R^8 , X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

17. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o uno de sus derivados o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

19. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o de uno de sus derivados o composiciones farmacéuticamente aceptables, en la producción de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico) o síndrome de dolor pélvico crónico.
- 20

116

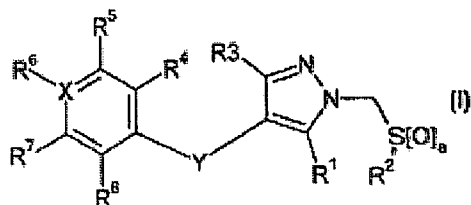
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomas).

21. Método de tratamiento de un mamífero para tratar endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria
5 (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), o síndrome de dolor pélvico crónico que incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o con uno de sus derivados o composiciones farmacéuticamente aceptables.

10 22. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomas).

RESUMEN

Los compuestos de fórmula (I),



- o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 y R^3
- 5 representan, de modo independiente, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o halógeno; R^2 representa alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo; a representa 1 ó 2; R^4 , R^5 , R^7 y R^8 representan, de modo independiente, H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} oxi, CN o halógeno, o R^4 y R^5 , o R^7 y R^8 , junto con el anillo al que están unidos, forman un arilo o sistema de anillos heterocíclicos fusionados; m representa C o N; Y representa CH_2 u O; R^6 representa
- 10 H, CN o halo, pero cuando X representa N, entonces R^6 no está presente; pueden ser de utilidad para tratar endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), o síndrome de dolor pélvico crónico.

PFIZER
PC33149A

20 agosto 2007

Oficina de Patentes Europea
Dirección General 2
Erhardstrasse 27
D- 80298 Munchen
Alemania

Atn. Autoridad Internacional de Evaluación Preliminar

Señores,

Re. Solicitud de Patente Internacional No. PCT/IB2006/003080
Pfizer Ltd.

En respuesta al Concepto Escrito en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISA) ,
transmitido el 20 de junio de 2007, adjuntamos las siguientes páginas modificadas:

En las reivindicaciones:

Reivindicaciones 1 – 21 (páginas 57- 60)

En la descripción:

página 4.

Tenemos los siguientes comentarios.

Observamos que en la concepto del ISA, las reivindicaciones 1- 15, 17- 22 son
novedosas e inventivas, pero la reivindicación 16 carece de novedad a la luz de la
divulgación de D2A y D2B.

También observamos los comentarios del ISA con relación a la condición en la
reivindicación 1 "... cuando X represente N, entonces R⁶ representa H".

Por lo tanto, solicitamos que las presentes reivindicaciones 1- 22 sean canceladas sin
perjuicio y reemplazadas por las reivindicaciones adjuntadas 1- 21 en donde:

La anterior reivindicación 16, la reivindicación con respecto al intermedio de la
fórmula II ha sido removida;

la condición en la reivindicación 1 ha sido corregida y ahora reza:

"... cuando X represente N, entonces R⁶ estará ausente"; y

consecuentemente, las reivindicaciones 17- 22 han sido reenumeradas.

Una modificación correspondiente a la reivindicación 1 ha sido hecha en la descripción detallada en la página 4.



En cuanto a que N es trivalente y R⁶ no puede tener significado al unirse a N en la fórmula I; se entiende que la corrección es obvia en el sentido que es inmediatamente evidente que nada más hubiera sido pretendido a lo ofrecido en la corrección. Adicionalmente, el compuesto del Ejemplo 11 es concuerda enteramente con esta corrección. De manera que se entiende que esta modificación no adiciona materia.

Con respecto a la aplicación industrial de las reivindicaciones 21 y 22 observado por el reporte de búsqueda internacional, es un asunto del cual no existen criterios unificados por los países miembros del PCT y por ende no será tratado en esta respuesta.

Cordialmente,

KEITH S RUDDOCK
ABOGADO DE PATENTES EUROPEO

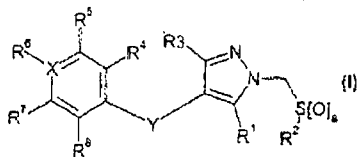
Adjunto:
Reivindicaciones 1- 21 (4 páginas)
Página 4 (1 página)



REIVINDICACIONES:

150.

1. Un compuesto de la fórmula (I) :



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R y R³ de manera independiente representan H, C1- 6 alquilo, C3- 8 cicloalquilo o halógeno;

R² representa C1- 6 alquilo, CF₃ o arilo;

a representa 1 ó 2;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ de manera representan H, C1- 6 alquilo, C1- 6 alquilo, CN ó halógeno, ó R⁴ y R⁵, ó R⁷ y R⁸, junto con el anillo al cual están unidos forman un arilo o sistema cíclico fusionado heterocíclico;

X representa C ó N;

Y representa CH₂ u O; y

R⁶ representa H, CN, o halo, pero cuando X representa N entonces R⁶ está ausente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ representa C1- 6 alquilo o C3- 8 cicloalquilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó reivindicación 2, en donde R² representa C1- 6 alquilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa C1- 6 alquilo o C3- 8 cicloalquilo.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ representa H.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa H, C1- 6 alquilo o halógeno.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ y R⁵ juntos representan un fenilo o anillo de piridinilo fusionado al anillo al cual están unidos.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁶ representa CN.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁷ representa H, C1- 6 alquilo, o halógeno.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁸ representa H.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y representa O.

151

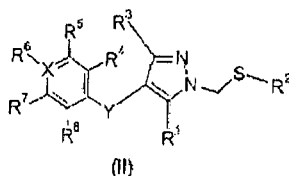
12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2- metil- benzonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 2- cloro- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2- fluoro- benzonitrilo;
- 3- cloro- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 3- fluoro- benzonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 3- metoxi- benzonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - naftaleno- 1- carbonitrilo;
- 5- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - quinolina- 8- carbonitrilo;
- 4- (3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - quinolina;
- 4- (4- cloro- 3- fluoro- fenoxi) - 3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol;
- 3,5- dicitopropil- 4- (3,4- difluoro- fenoxi) - 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol;
- 3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 4- (3,4,5- trifluoro- fenoxi) - 1H- pirazol;
- 3,5- dicitopropil- 4- (3,5- difluoro- fenoxi) - 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol;
- 3,5- dicitopropil- 1- metanosulfonilmetil- 4- (2,4,5- trifluoro- fenoxi) - 1H- pirazol;
- 4- (3- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 5- metil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2- metil- benzonitrilo;
- 4- (5- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 3- metil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2- metil- benzonitrilo;
- 4- (3- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 5- metil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 4- (5- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 3- metil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 4- (1- metanosulfonilmetil- 3,5- dimetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 4- (3,5- dietil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (3,5- dietil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 4- (3,5- di- tert- butil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (3- tert- butil- 1- metanosulfonilmetil- 5- metil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (5- tert- butil- 1- metanosulfonilmetil- 3- metil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
- 4- (3- cloro- 5- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 4- (5- cloro- 3- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
- 4- (3- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;

152

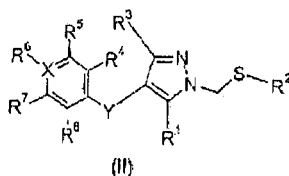
- 4- (5- ciclopropil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
 4- (3,5- dietil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- ilmetil) - benzonitrilo;
 4- (3,5- diciticlopropil- 1- trifluorometanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
 4- (3,5- diciticlopropil- 1- etanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
 4- [3,5- diciticlopropil- 1- (propano- 2- sulfonilmetil) - 1H- pirazol- 4- iloxi]- benzonitrilo;
 4- [3,5- diciticlopropil- 1- (2- metil- propano- 2- sulfonilmetil) - 1H- pirazol- 4- iloxi]- benzonitrilo;
 4- (1- bencenosulfonilmetil- 3,5- diciticlopropil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - benzonitrilo;
 4- (3,5- dietil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
 4- (3,5- dietil- 1- metanosulfonilmetil- 1H- pirazol- 4- iloxi) - 2,6- dimetil- benzonitrilo;
 y un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un proceso para fabricar un compuesto según la reivindicación 1, en donde a representa 1, el cual comprende oxidar un compuesto de la fórmula (II) :



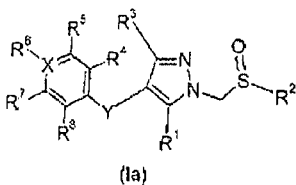
en donde $R^1 - R^8$, X e Y son tal cual se definen en la reivindicación 1.

14. Un proceso para fabricar un compuesto según la reivindicación 1, en donde a representa 2, el cual comprende oxidar un compuesto de la fórmula (II) :



en donde $R^1 - R^8$, X e Y son tal cual se definen en la reivindicación 1.

15. Un proceso para fabricar un compuesto según la reivindicación 1, en donde a representa 2, el cual comprende oxidar un compuesto de la fórmula (Ia) :



en donde $R^1 - R^8$, X e Y son tal cual se definen arriba.

16. Una formulación farmacéutica la cual incluye un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

153

18. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o de un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomata) , menorragia, adenomiosis, dismenorragia primaria o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia, y dolor pélvico crónico) , o síndrome de dolor pélvico crónico.

19. El uso según la reivindicación 18 en donde la enfermedad o trastorno es la endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomata) .

20. Un método de tratamiento de un mamífero para tratar la endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomata) , menorragia, adenomiosis, dismenorragia primaria o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia, y dolor pélvico crónico) , o síndrome de dolor pélvico crónico incluyendo tratar dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o con un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un método según la reivindicación 20 en donde la enfermedad o trastorno es la endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomata) .

LSH

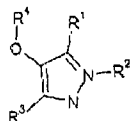
...
carcinoma pulmonar, carcinoma testicular, carcinoma gástrico, meningioma, ansiedad, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, abuso del alcohol, o enfermedad de Charcot- Marie- Tooth.

De interés particular están las siguientes enfermedades o trastornos: endometriosis, fibroides uterinas (leiomiomata) , menorragia, adenomiosis, dismenorragia primaria o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia, y dolor pélvico crónico) , y síndrome de dolor pélvico crónico.

En particular, los compuestos y derivados del presente invento exhiben actividad como antagonistas de receptores de la progesterona y pueden ser útiles para el tratamiento en donde está indicado el antagonismo de los receptores de la progesterona.

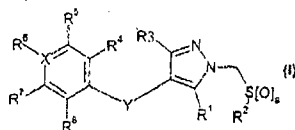
De manera más particular, los compuestos y derivados del presente invento pueden ser útiles para el tratamiento de la endometriosis y/o fibroides uterinos (leiomiomata) .

La Solicitud de Patente Internacional WO 02/085860 describe los derivados de pirazol de la fórmula:



en donde R¹, R², R³, y R⁴ son tal cual se definen allí, los cuales son moduladores de la transcriptasa inversa del VIH.

Según el presente invento, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) ,



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ y R³ de manera independiente representan H, C1- 6 alquilo, C3- 8 cicloalquilo o halógeno;

R² representa C1- 6 alquilo, CF₃ o arilo;

a representa 1 ó 2;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ de manera representan H, C1- 6 alquilo, C1- 6 alquilo, CN ó halógeno, ó R⁴ y R⁵, ó R⁷ y R⁸, junto con el anillo al cual están unidos forman un arilo o sistema cíclico fusionado heterocíclico;

X representa C ó N;

Y representa CH₂ u O; y

R⁶ representa H, CN, o halo, pero cuando X representa N entonces R⁶ está ausente.



DIRECT LINE: (01304) 646858

PC3149A

20 August 2007

European Patent Office
Directorate General 2
Erhardstrasse 27
D-80298 München
Germany

Attn. International Preliminary Examination Authority

Dear Sirs

Re: International Patent Application No. PCT/IB2006/003080
Pfizer Ltd

Further to the Written Opinion of the ISA, transmitted on the 20 June 2007, we enclose the following amended pages:

In the claims:

Claims 1 – 21 (pages 57 – 60)

In the description:

Page 4.

We have the following comments.

We note that in the opinion of the ISA is that Claims 1-15, 17-22 are novel and inventive, but that claim 16 lacks novelty in the light of the disclosure of D2A and D2B.

We also note the comments of the ISA in relation to the proviso in claim 1 "... when X represents N, then R⁶ represents H".

Accordingly, we ask that the present claims 1 – 22 on file are cancelled without prejudice and replaced by the enclosed claims 1 – 21 in which:

Former claim 16, the claim to the intermediate of formula II has been deleted;

the proviso in claim 1 has been corrected to read:



AWARDED TO PFIZER LIMITED

Registered in England: No 526209
Registered Office: Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ

156
" ... when X represents N, then R⁶ is absent"; and

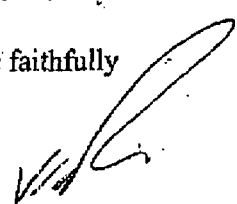
claims 17 - 22 have been renumbered accordingly.

A corresponding amendment to that of claim 1 has been made in the description at page 4.

In that N is trivalent and R⁶ can have no meaning when attached to N in formula I, it is submitted that the correction is obvious in the sense that it is immediately evident that nothing else would have been intended that what is offered as the correction. Further, the compound of Example 11 is fully consistent with this correction. Accordingly it is submitted that this amendment does not add subject matter.

As far as the matter of industrial applicability of claims 21 and 22 noted by the ISA is concerned, this is a matter in which no unified criteria exist in the PCT contracting states and so will not be addressed in this response.

Yours faithfully



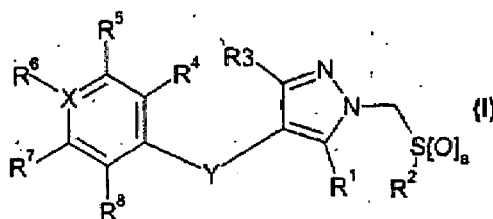
KEITH S RUDDOCK
EUROPEAN PATENT ATTORNEY

Enc: Claims 1 - 21 (4 pages)
Page 4 (1 page)

157

CLAIMS:

1. A compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein

- R¹ and R³ independently represent H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, or halogen;
 - R² represents C₁₋₆alkyl, CF₃ or aryl;
 - a represents 1 or 2;
 - R⁴, R⁵, R⁷ and R⁸ independently represent H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, CN or halogen, or R⁴ and R⁵, or R⁷ and R⁸, together with the ring to which they are attached form an aryl or heterocyclic fused ring system;
 - X represents C or N;
 - Y represents CH₂ or O; and
 - R⁶ represents H, CN or halo, but when X represents N then R⁶ is absent.
2. A compound according to claim 1, wherein R¹ represents C₁₋₆alkyl or C₃₋₈cycloalkyl.
 3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R² represents C₁₋₆alkyl.
 4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein R³ represents C₁₋₆alkyl or C₃₋₈cycloalkyl.
 5. A compound according to any of claims 1 to 4, wherein R⁴ represents H.
 6. A compound according to any of claims 1 to 5, wherein R⁵ represents H, C₁₋₆alkyl, or halogen.
 7. A compound according to any of claims 1 to 4, wherein R⁴ and R⁵ together represent a phenyl or pyridinyl ring fused to the ring to which they are attached:
 8. A compound according to any of claims 1 to 7, wherein R⁶ represents CN.
 9. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R⁷ represents H, C₁₋₆alkyl, or halogen.
 10. A compound according to any of claims 1 to 9, wherein R⁸ represents H.
 11. A compound according to any of claims 1 to 10, wherein Y represents O.

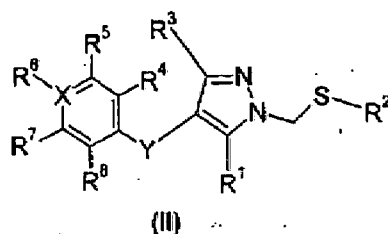
198

12. A compound according to claim 1 selected from

- 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 2-Chloro-4-(3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-fluoro-benzonitrile;
 - 3-Chloro-4-(3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-3-fluoro-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-3-methoxy-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-naphthalene-1-carbonitrile;
 - 5-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-quinoline-8-carbonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-quinoline;
 - 4-(4-Chloro-3-fluoro-phenoxy)-3,5-dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-4-(3,4-difluoro-phenoxy)-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-4-(3,4,5-trifluoro-phenoxy)-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-4-(3,5-difluoro-phenoxy)-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazole;
 - 3,5-Dicyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-4-(2,4,5-trifluoro-phenoxy)-1H-pyrazole;
 - 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2-methyl-benzonitrile;
 - 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(1-Methanesulfonylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Di-tert-butyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3-tert-Butyl-1-methanesulfonylmethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(5-tert-Butyl-1-methanesulfonylmethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3-Chloro-5-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Chloro-3-cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(5-Cyclopropyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-trifluoromethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Dicyclopropyl-1-ethanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-[3,5-Dicyclopropyl-1-(propane-2-sulfonylmethyl)-1H-pyrazol-4-yloxy]-benzonitrile;
 - 4-[3,5-Dicyclopropyl-1-(2-methyl-propane-2-sulfonylmethyl)-1H-pyrazol-4-yloxy]-benzonitrile;
 - 4-(1-Benzenesulfonylmethyl-3,5-dicyclopropyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
 - 4-(3,5-Diethyl-1-methanesulfonylmethyl-1H-pyrazol-4-yloxy)-2,6-dimethyl-benzonitrile;
- and a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

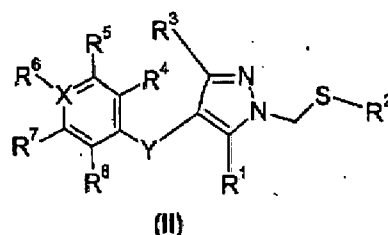
189

13. A process for making a compound according to claim 1, wherein a represents 1, comprising oxidising a compound of formula (II):



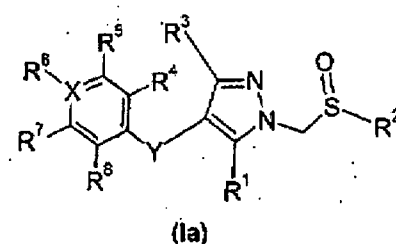
wherein R^1 - R^8 , X and Y are as defined in claim 1.

14. A process for making a compound according to claim 1, wherein a represents 2, comprising oxidising a compound of formula (II):



wherein R^1 - R^8 , X and Y are as defined in claim 1.

15. A process for making a compound according to claim 1, wherein a represents 2, comprising oxidising a compound of formula (Ia):



wherein R^1 - R^8 , X and Y are as defined above.

16. A pharmaceutical formulation including a compound according to any of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.
17. A compound according to any of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use as a medicament.
18. Use of a compound according to any of claims 1 to 12 or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis,

uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome.

19. Use according to claim 18 where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).

20. Method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome including treating said mammal with an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 12 or with a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof.

21. A method according to claim 20 wherein the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).

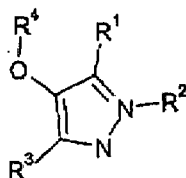
pulmonary carcinoma, testicular carcinoma, gastric carcinoma, meningioma, anxiety, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, alcohol abuse and reward, or Charcot-Marie-Tooth disease.

Particularly of interest are the following diseases or disorders: endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), and chronic pelvic pain syndrome.

In particular, the compounds and derivatives of the present invention exhibit activity as progesterone receptor antagonists and may be useful for treatment where progesterone receptor antagonism is indicated.

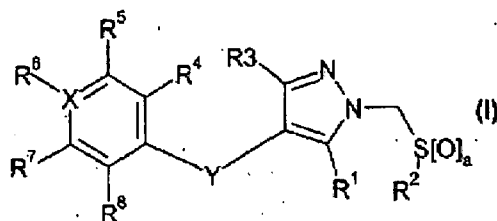
More particularly, the compounds and derivatives of the present invention may be useful for treating endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).

International Patent Application WO 02/085860 describes pyrazole derivatives of the formula:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined therein, which are modulators of HIV reverse transcriptase.

According to the present invention there is provided a compound of the formula (I),



or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein

R^1 and R^3 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, or halogen;

R^2 represents C_{1-6} alkyl, CF_3 or aryl;

a represents 1 or 2;

R^4 , R^5 , R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, CN or halogen, or R^4 and R^5 , or R^7 and R^8 , together with the ring to which they are attached form an aryl or heterocyclic fused ring system;

X represents C or N;

Y represents CH_2 or O; and

R^3 represents H, CN or halo, but when X represents N then R^3 is absent.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2006/003080

International filing date (day/month/year)
26.10.2006

Priority date (day/month/year)
08.11.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D231/18 C07D401/12 A61K31/415 A61P15/00

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hoepfner, Wolfgang

Telephone No. +49 30 25901-337



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2006/003080

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2006/003080

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 21,22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21,22 (w.r.t. industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2006/003080

169

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15,17-22</u>
	No: Claims	<u>16</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15,17-22</u>
	No: Claims	<u>16</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 21 and 22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: WO 02/085860 A (PFIZER LTD [GB]; JONES LYN HOWARD [GB]; MOWBRAY CHARLES ERIC [GB]; PRI) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application

D2A: DATABASE WPI Week 8906 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-042270 XP002436664

D2B: JP 63 313784 A (ZERIA PHARM CO LTD) 21 December 1988 (1988-12-21)

D3: WO 2004/056782 A (VERNALIS CAMBRIDGE LTD [GB]; CANCER REC TECH LTD [GB]; INST OF CANCER) 8 July 2004 (2004-07-08)

Novelty

The document D1 discloses pyrazole derivatives useful for the treatment of HIV. In the only worked Example of D1, which comes closer to the compounds of claim 1, there is referred to a compound having a sulfamide-terminated side chain, whereas the compounds of claim 1 have a side chain, which is terminated with a sulfoxide or sulfone group (see page 1, paragraph 2; page 1, Formula (I); Example 173).

The document D2A addresses benzimidazole pyrazole derivatives being useful as antiulcer agents (see abstract).

In the worked Examples of the corresponding original patent document D2B there are disclosed derivatives of 1-(2-benzimidazolyl)thiomethyl-4-benzylpyrazine (see page 853 Compds. Nos. 34, 35; page 857, Compd. No. 57).

In view of this prior art, the subject-matter of claim 16 is deemed to lack novelty.

Inventive step

The document D3 is deemed the closest prior art for any remaining novel subject-matter, since it likewise addresses compounds suitable for the treatment of endometriosis (see page 6, Formulae (Ia), (Ib); page 14, paragraph 2; Examples 56-64).

The distinguishing feature between the said novel subject-matter and D3 is to be seen in that the compounds of claim 1 have a side chain, which is terminated with a sulfoxide or sulfone group, whereas those compounds of D3, which come structurally closest, are lacking any sulfur.

In the absence of any evidence for an *unexpected* technical effect linked to this feature, the objective problem underlying the remaining novel subject-matter can merely be seen as the provision of further compounds suitable for the treatment of endometriosis and further methods for their preparation.

The claimed solution to this very general problem was the modification of the compounds of D3 by

- introducing a side chain, which is terminated with a sulfoxide or sulfone group and
- "moving" the aromatic substituent towards the adjacent carbon atom of the pyrazole moiety.

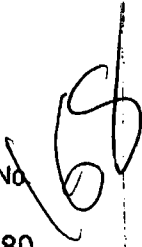
However, since this solution was not derivable from the prior art on file, either read alone or in combination, the presence of inventive step has to be acknowledged for the said remaining novel subject-matter, even in the absence of an *unexpected* technical effect.

Industrial applicability

There is no doubt that the subject-matter of the present claims 1-20 is industrially applicable.

However, for the assessment of the present claims 21 and 22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/IB2006/003080

use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

In claim 1, the proviso "... when X represents N then R⁵ represents H ..." does not appear to make much sense (see also Example 11 on file).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/054770 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 231/18 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

(74) Agent: **DROUIN**, Stéphane; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/003080

(22) International Filing Date: 26 October 2006 (26.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/735,091 8 November 2005 (08.11.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **Pfizer LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRADLEY, Paul, Anthony** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **DACK, Kevin, Neil** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **JOHNSON, Patrick, Stephen** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **SKERRATT, Sarah, Elizabeth** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (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, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

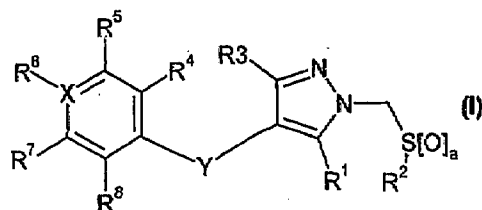
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY



(57) Abstract: Compounds of formula (1), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein R^1 and R^2 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, or halogen; R^3 represents C_{1-6} alkyl, CF_3 or aryl; a represents 1 or 2; R^4 , R^5 , R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, CN or halogen, or R^4 and R^5 , or R^7 and R^8 , together with the ring to which they are attached form an aryl or heterocyclic fused ring system; X represents C or N; Y represents CH_2 or O; R^6 represents H, CN or halo, but when X represents N then R^6 represents H; may be useful for treating endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/003080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/18 C07D401/12 A61K31/415 A61P15/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/085860 A (PFIZER LTD [GB]; JONES LYN HOWARD [GB]; MOWBRAY CHARLES ERIC [GB]; PRI) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application page 1, paragraph 2 page 1, formula (I) example 173	1-22
A	DATABASE WPI Week 8906 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-042270 XP002436664 -& JP 63 313784 A (ZERIA PHARM CO LTD) 21 December 1988 (1988-12-21) abstract	1-12, 17-22
A X	page 853 Compd. Nos. 34, 35 page 857, Compd. No. 57	16 1-12, 17-22

-/--



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2007

Date of mailing of the international search report

20/06/2007

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/003080

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 2004/056782 A (VERNALIS CAMBRIDGE LTD [GB]; CANCER REC TECH LTD [GB]; INST OF CANCER) 8 July 2004 (2004-07-08) page 6, formulae (Ia), (Ib) page 14, paragraph 2 examples 56-64	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/003080

22

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 claims 21 and 22 are 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/003080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085860	A	31-10-2002	AT 358669 T 15-04-2007
		BG 108244 A 30-04-2005	
		BR 0208811 A 09-03-2004	
		CA 2443449 A1 31-10-2002	
		CN 1514828 A 21-07-2004	
		CZ 20032676 A3 10-11-2004	
		EE 200300497 A 16-02-2004	
		EP 1377556 A1 07-01-2004	
		HR 20030783 A2 31-08-2005	
		HU 0303735 A2 01-03-2004	
		IS 6939 A 04-09-2003	
		JP 3806090 B2 09-08-2006	
		JP 2004531535 T 14-10-2004	
		MA 27009 A1 20-12-2004	
		MX PA03009380 A 21-04-2004	
		NO 20034523 A 09-12-2003	
		NZ 529403 A 24-06-2005	
		OA 12501 A 26-05-2006	
		PL 365026 A1 27-12-2004	
		SK 12442003 A3 01-12-2004	
		YU 77503 A 25-05-2006	
JP 63313784	A	21-12-1988	NONE
WO 2004056782	A	08-07-2004	AU 2003292429 A1 14-07-2004
		BR 0317492 A 16-11-2005	
		CA 2509403 A1 08-07-2004	
		CN 1738804 A 22-02-2006	
		EP 1572664 A1 14-09-2005	
		JP 2006511571 T 06-04-2006	
		US 2006148817 A1 06-07-2006	



No. 08-046631- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:21:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eden Naranjo

Firma Responsable

Fecha 08 MAYO 2008

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 175

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 46631
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/003080
	Fecha inicio fase nacional	08/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6127
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 MAYO 2008

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

adpall