

00 14834

**SOLICITUD DE
INVENCIÓN**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 186

Radicación: 00014834 00000000

Fecha (AMD): 2000-03-01 17:07:19

Trámite: 002 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

PETER CORNELIUS, DIANE MARIE, HARGROVE, BRADLEY
PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención AGENTES TIROMIMETICOS ANTI OBESIDAD

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Marzo 1, 1999

(31) No. Solicitud

60/122,015

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Clasificación descriptiva ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00014834 00000000

Folios: 106

Fecha (AMD): 2000-03-01 17:07:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 438
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 553,000.00
TOTAL :			553,000.00

QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00014834 00000000

Folios: 106

Fecha (AMD): 2000-03-01 17:07:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 6,507
FECHA : ENERO 28 DE 2000

***** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VA. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	274202	28/01/2000	16,575,000.00

***** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-07	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL :	\$ 55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

Ver expediente 0-034839
Folios 523 a 529.

PODER

La abajo firmante PFIZER PRODUCTS INC., una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América, declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1996



10 OCT 1996
RTJ M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

6
PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Roberto M. Olarte García
ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

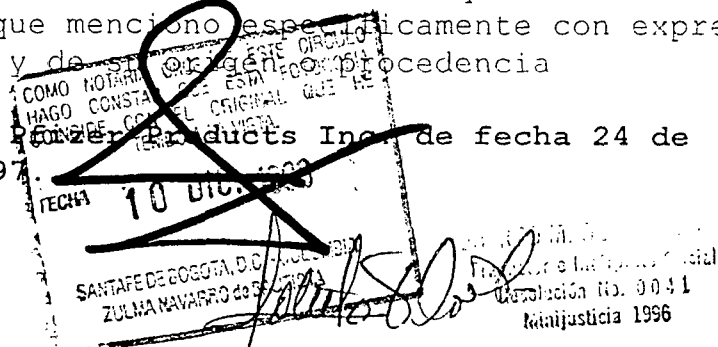
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su procedencia

Resolución de **PFIZER PRODUCTS INC.** de fecha 24 de febrero de 1997



Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

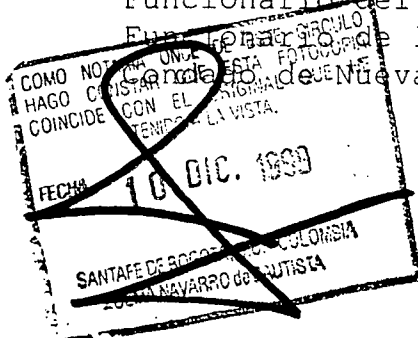
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

En la Corte de la Corte Suprema,

Condado de Nueva York



John Alphonso
Notario Publico
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997. (8)

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9:53

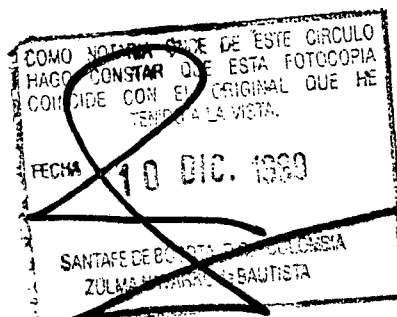
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

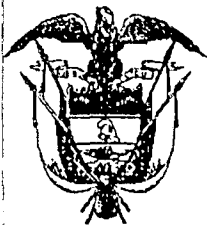
Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812-11

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

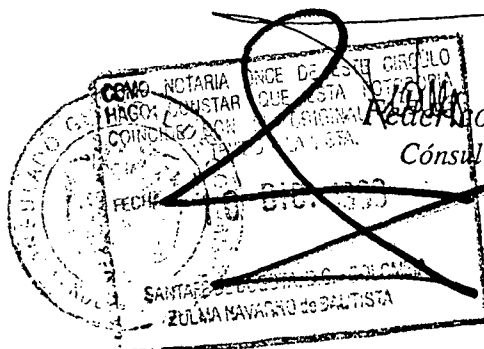
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

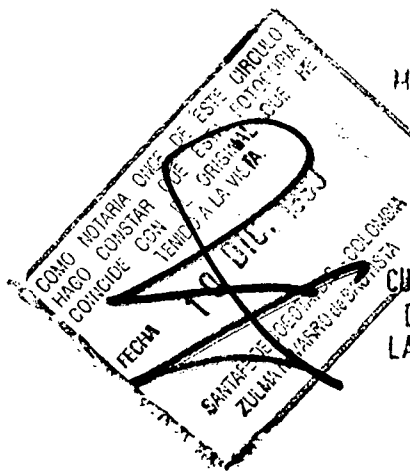
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DEARSHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 147281



Cónsul de Colombia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Federico
-065918

Marta
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 1934 9:15

Marta
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and 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 marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

Allen J. Spiegel
ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de direccion, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios 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 las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de

New York, Estados Unidos de América.

COMO NO HAY ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
FIRMADO A LOS 8 dias del mes de Octubre/1997

TECH 10 Dic 1997
State of New York)
County of New York)

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO

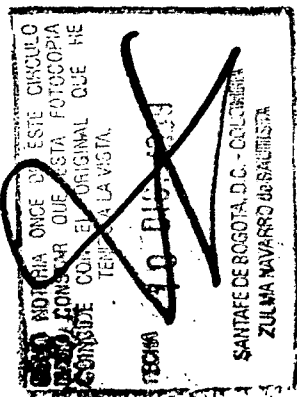
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998



* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



21

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

NEW YORK

21320

Form 1

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

John Alphonso

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

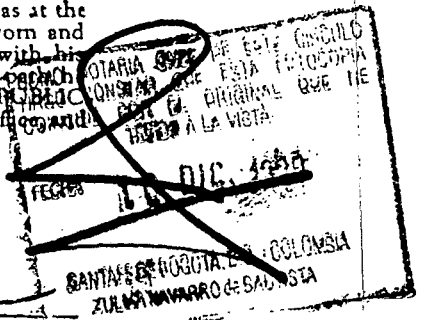
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

EE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 dias del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

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

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

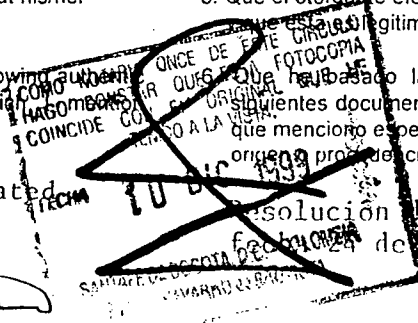
con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
legítima

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following documents for such purpose exhibited to me and which I have based
specifically, giving their dates and their origin or source:



Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

Resolución de Pfizer Products Inc. de
24 de febrero de 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary Public 59888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

El Notario Público

19
Esta es una traducción parcial al idioma español de un
documento escrito originalmente en el idioma inglés.

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Noviembre 30, 1999

15

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA
FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE
REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA
DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos)
111.

20

NO. DE SOLICITUD: 60/122,015

FECHA DE PRESENTACION: 1 de Marzo de 1999

25

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

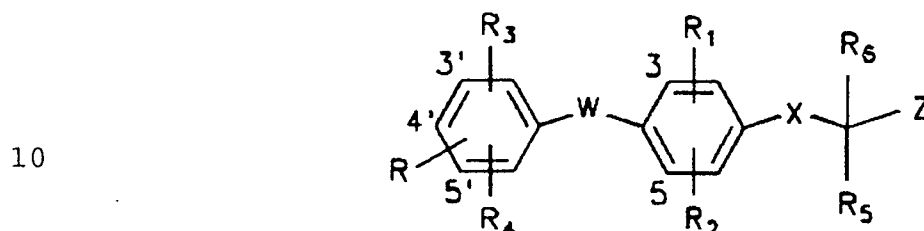
H.L. JACKSON

Oficial de Certificación

30

REIVINDICACIONES

1.- Un método de tratamiento de la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal necesitado de tal tratamiento una cantidad para tratamiento de la obesidad de un compuesto de la fórmula:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

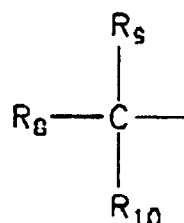
R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;

R₁ y R₂ son, independientemente, trifluorometilo o alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcanoilo inferior, arilo, hidroxí-alquilo inferior, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o

R₃ es el radical

25



30

en el que

R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior; o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que

35

están unidos forman un grupo carbonilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

R_5 y R_6 son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R_5 y R_6 , tomados junto con el átomo de carbono al que están
5 unidos forman un grupo carbonilo;

X es O, S o $-NR_7$;

R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

W es O o S, y

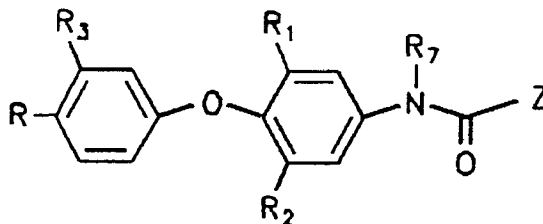
Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una
10 amida farmacéuticamente aceptable.

2.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R está situado en la posición 4', R_1 y R_2 están situados
15 en las posiciones 3 y 5 y R_3 y R_4 están situados en las posiciones 3' y 5'.

3.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que X es O o $-NR_7$; W es O; R_4 es hidrógeno y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster farmacéuticamente
20 aceptable.

4.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de la fórmula

25



30

(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

35 R es hidroxil, hidroxil esterificado o hidroxil eterificado;

R_1 y R_2 son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo de C_1-C_3 ;

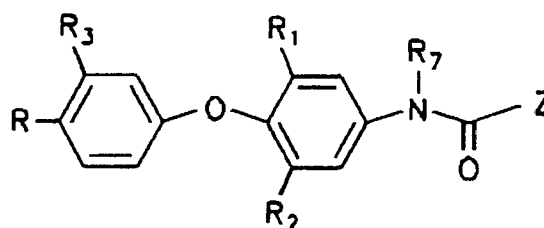
R_3 es alquilo inferior, alcanilo inferior, hidroxialquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico o arilhidroximetilo carbocíclico;

5 R_7 es hidrógeno o alquilo inferior, y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

5.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de la fórmula

10



15

(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

20 R es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado;

R_1 y R_2 son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo de C_1-C_3 ;

R_3 es alquilo inferior, aroilo carbocíclico, arilmetilo carbocíclico o arilhidroximetilo carbocíclico;

25 R_7 es hidrógeno o alquilo inferior, y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

6.- Un método según la reivindicación 5, que comprende administrar un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R es hidroxilo, aciloxi, alcoxi inferior o tetrahidropiridinilo.

7.- Un método según la reivindicación 5, que comprende administrar un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en

la que R es hidroxilo, alcanilo(inferior)oxi, alcoxi inferior o tetrahidropiraniolo; R₁ y R₂ son iguales y son halógeno o alquilo de C₁-C₃; R₃ es alquilo de C₁-C₃ o arilmetilo carbocíclico monocíclico; R₇ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₂ y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

8.- Un método según la reivindicación 5, que comprende administrar un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster farmacéuticamente aceptable.

9.- Un método según la reivindicación 5, que comprende administrar un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R es hidroxilo, R₁ y R₂ son iguales y son cloro o metilo; R₃ es isopropilo, bencilo o bencilo sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; R₇ es hidrógeno y Z es carboxilo o alcoxi(inferior)carbonylo.

10.- Un método según la reivindicación 9, que comprende administrar ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxilo-3'-isopropilfenilo)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

11.- Un método según la reivindicación 9, que comprende administrar ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxilo-3'-isopropilfenilo)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

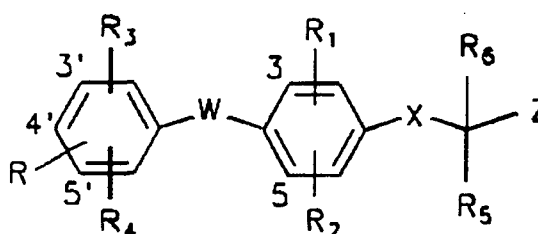
12.- Un método según la reivindicación 5, que comprende administrar un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R es hidroxilo, alcanilo(inferior)oxi, alcoxi inferior o tetrahidropiraniolo; R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno o alquilo de C₁-C₃; R₃ es aroilo carbocíclico o arilhidroximetilo carbocíclico; R₇ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₂, y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptables.

13.- Un método según la reivindicación 12, que comprende administrar un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R es hidroxilo, R₁ y R₂ son iguales y son cloro o metilo; R₃ es fenil-hidroximetilo o fenil-hidroximetilo sustituido en el grupo fenilo con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo, o benzoilo o benzoilo sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; R₇ es hidrógeno, y Z es carboxilo o alcoxi(inferior)carbonilo.

14.- Un método según la reivindicación 13, que comprende administrar N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo o un racemato o enantiómero del mismo.

15.- Un método según la reivindicación 13, que comprende administrar ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo.

16.- Un método de tratamiento de la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal necesitado de tal tratamiento cantidades para tratamiento de la obesidad de un compuesto de la fórmula



(I)

o una sal, farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

R es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado;

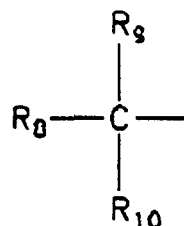
R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo,

aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o

R₃ es el radical

5



10 en el que

R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

R₉ es hidroxilo o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior; o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que están

15 unidos forman un grupo carbonilo;

R₄ es hidrógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

20 X es O, S o -NR₇;

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;

W es O o S; y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable,

25 y un agente anorético.

17.- Un método según la reivindicación 16, que comprende administrar el ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxil-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 18.- Un método según la reivindicación 16, que comprende administrar el ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxil-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

19.- Un método según la reivindicación 16, que comprende 35 administrar el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-

hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo o un racemato o enantiómero del mismo.

20.- Un método según la reivindicación 16, que comprende administrar el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo,

21.- Un método según la reivindicación 16, en el que dicho agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista del NPY, un agonista de la CCK-A, un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpaticomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista del receptor canabinoide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de la hormona de concentración de la melanina, leptina, un análogo de leptina, un antagonista de la galanina y un antagonista del receptor de la orexina.

22.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es un agonista de la CCK-A.

23.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es leptina o un análogo de leptina.

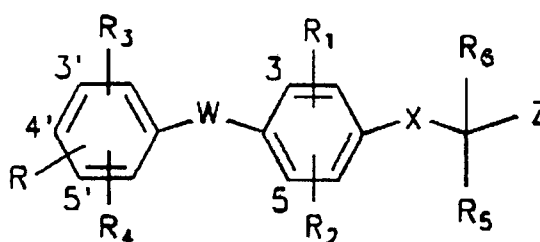
24.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es un antagonista de la galanina.

25.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es la fentermina.

26.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho inhibidor de la reabsorción de monoaminas es la sibutramina.

27.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente serotoninérgico es dexfenfluramina o fenfluramina.

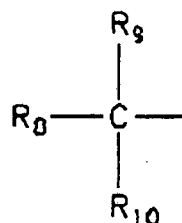
28.- Una composición farmacéutica que comprende cantidades de un compuesto de la fórmula



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

- 10 R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;
 R_1 y R_2 son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;
 R_3 es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico,
 15 arilhidroximetilo carbocíclico; o
 R_3 es el radical



en el que

- 25 R_8 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;
 R_9 es hidroxí o aciloxi; R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior; o R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
 30 R_4 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;
 R_5 y R_6 son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R_5 y R_6 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
 35 X es O, S o $-NR_7$;

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;

W es O o S; y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable, y un agente anorético.

- 5 29.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 28, que comprende además un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30.- Un método de tratamiento de la obesidad en un animal necesitado de tal tratamiento, cuyo método comprende
10 administrar a dicho animal una cantidad para tratamiento de la obesidad de una composición según la reivindicación 28.

31.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus
15 sales farmacéuticamente aceptable.

32.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 33.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo o un racemato o un enantiómero del mismo.

34.- Un método según la reivindicación 30, en el que
25 dicho compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo.

35 35.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista del NPY, un agonista de la CCK-A, un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpaticomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la

hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista del receptor canabinoide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de la hormona de concentración de melanina, leptina, un análogo de leptina, un antagonista de la galanina y un antagonista del receptor de la orexina.

36.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es un antagonista de la CCK-A.

37.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es leptina o un análogo de leptina.

38.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es un antagonista de la galanina.

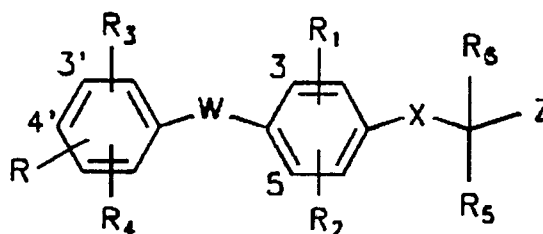
39.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es la fentermina.

40.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho inhibidor de la reabsorción de monoaminas es la sibutramina.

41.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente serotoninérgico es dexfenfluramina o fenfluramina.

42.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agonista de la dopamina es la bromocriptina.

43.- Un estuche (kit) que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

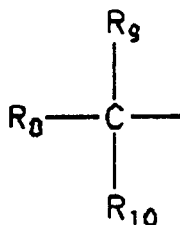
R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;

R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o

alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o

- 5 R₃ es el radical



10

en el que

R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

- 15 R₉ es hidroxí o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior; o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

- 20 R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

X es O, S o -NR₇;

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;

- 25 W es O o S; y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptables,

y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma unitaria de administración, una cantidad de

- 30 un agente anorético y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma unitaria de administración, y un recipiente.



26
27

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 30, 1999

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/122,015

FILING DATE: March 01, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

H. L. Jackson

H. L. JACKSON

Certifying Officer



03/01/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROV

27

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (c).

Docket Number		PC9926CJG		Type a plus sign (+) inside this box		+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)						
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)			
CORNELIUS	PETER		45 FLAT ROCK HILL ROAD, OLD LYME, CT 06371, USA			
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)						
THYROMIMETIC ANTI-OBESITY AGENTS						
CORRESPONDENCE ADDRESS						
Gregg C. Benson Pfizer Inc. Eastern Point Road Groton						
STATE	Connecticut	ZIP CODE	06340	COUNTRY	USA	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)						
☒	Specification	Number of Pages	20	☐	Small Entity Statement	
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☒	Other (specify) Claims- 10, Abstract-2	
METHOD OF PAYMENT (check one)						
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00	
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445					

jc644 U.S. PTO
03/01/99

03/01/99

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.



No.



Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Carl J. GoddardDATE 03/01/99TYPED or PRINTED NAME Carl J. GoddardREGISTRATION NO. 39,203
(if appropriate)

Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EE279782580US

provcvr.dot

-1-

THYROMIMETIC ANTI OBESITY AGENTSBackground of the Invention

This invention relates to pharmaceutical compositions and methods useful in
5 treating obesity in animals, including mammalian subjects, particularly humans and
companion animals.

Hitherto, the normal method employed in treating obesity has been reduction
of caloric intake, either by a reduced calorie diet or through the use of appetite
suppressants (anorectic agents), or a combination of the two. In general, the use of
10 anorectic agents alone is not entirely satisfactory since they do not remain effective for
the extended time periods that are necessary to achieve weight loss or they possess
undesirable side-effects, particularly central stimulatory effects.

Alternatively, certain compounds have been disclosed that are able to induce
weight loss by mechanisms other than appetite suppression, e.g. through stimulation
15 of the peripheral metabolic rate of adipose tissue. For example, U.S. Patent Nos.
4,451,465, 4,772,631, 4,977,148 and 4,999,377 disclose compounds possessing
thermogenic properties at dosages causing few or no deleterious side-effects, such as
cardiac stimulation. The disclosures of U.S. Patent Nos. 4,451,465, 4,772,631,
4,977,148 and 4,999,377 are incorporated herein by reference in their entirety. It is
20 well-known to one of ordinary skill in the art that selectivity of thermogenic effect is an
important requirement for a useful therapeutic agent in the treatment of, for example,
obesity and related conditions.

The present invention provides methods for treating obesity which comprise
administering to an animal, including a human or companion animal, in need of such
25 treatment an obesity-treating amount of a compound of formula (I), or a
pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, shown and defined
hereinbelow.

The present invention further provides pharmaceutical compositions useful in
the treatment of obesity which comprise an obesity-treating amount of a compound of
30 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof and
an anorectic agent.

The compounds of formula (I), the pharmaceutically acceptable salts,
racemates and enantiomers thereof, methods of preparing such compounds, salts,
racemates and enantiomers and pharmaceutical compositions comprising such

compounds, salts, racemates and enantiomers are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,401,772; 5,569,674 and 5,654,468, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

In U.S. Patent Nos. 5,401,772; 5,569,674 and 5,654,468 there is described a series of heteroacetic acid derivatives which are claimed to be useful in the treatment of occlusive cardiovascular conditions in which, inter alia, hyperlipidemia and hyperlipoproteinemia are implicated. Such conditions may include, for example, atherosclerosis, coronary heart disease and the like.

It has been subsequently disclosed in Stephan et al., Atherosclerosis, 126, 53-63 (1996) that a representative compound of these derivatives, ethyl N-[4-{3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate (CGS-26214), is devoid of both cardiovascular and thermogenic effects.

It has now been found that these heteroacetic acid derivatives, including CGS-26214, do, in fact, possess significant thermogenic properties. Accordingly, CGS-26214 and the compounds related thereto are useful in the treatment of obesity and related conditions.

Summary of the Invention

This invention relates to methods for treating obesity which comprise administering to an animal, including a human or companion animal in need of such treatment, an obesity-treating amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, as shown and described hereinbelow. The administration of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, provides a thermogenic effect, that is thermogenesis is stimulated and, therefore, administration of the compound is of use in the treatment of obesity and conditions related thereto.

The invention is also directed to pharmaceutical compositions and methods of using such compositions in treating obesity in an animal, including a human or companion animal, which methods comprise administering to the animal in need of such treatment obesity-treating amounts of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, and an anorectic agent.

In a preferred aspect of the methods of this invention, the anorectic agent is selected from the group consisting of phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a Neuropeptide Y (hereinafter referred to as "NPY")

30

-3-

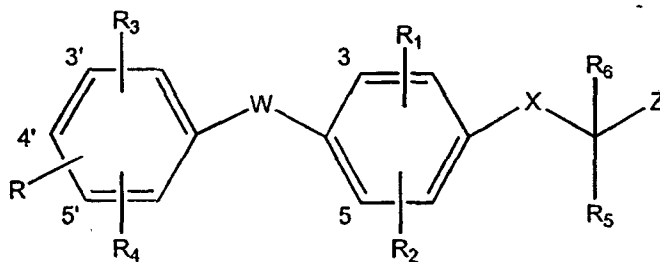
antagonist, a cholecystokinin-A (hereinafter referred to as "CCK-A") agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a cannabinoid receptor antagonist, a melanocyte-stimulating hormone analog, a melanin concentrating hormone antagonist, the OB protein (hereinafter referred to as "leptin"), a leptin analog, a galanin antagonist and an orexin receptor antagonist. An especially preferred monoamine reuptake inhibitor is sibutramine, a preferred serotonergic agent is dexfenfluramine or fenfluramine and a preferred dopamine agonist is bromocriptine.

The pharmaceutical compositions useful in treating obesity preferably comprise an amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, an anorectic agent and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention also relates to a kit comprising an amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a first unit dosage form, an amount of an anorectic agent and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a second unit dosage form and a container.

Detailed Description of the Invention

According to the instant invention, there are provided pharmaceutical compositions and methods useful for treating obesity in mammals, including humans and companion animals, which methods comprise administering to a mammal in need of such treatment an obesity-treating amount of a compound of the formula



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein

R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

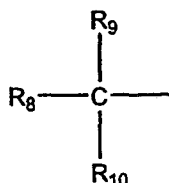
R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

22

-4-

R₃ is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkanoyl, hydroxy-lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylhydroxymethyl; or

R₃ is the radical



5

wherein

R₈ is hydrogen, lower alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl-lower alkyl or cycloalkyl-lower alkyl; R₉ is hydroxy or acyloxy; R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or R₉ and R₁₀, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

10 R₄ is hydrogen, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

R₅ and R₆ are, independently, hydrogen or lower alkyl or R₅ and R₆, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

X is O, S or -NR₇;

R₇ is hydrogen or lower alkyl;

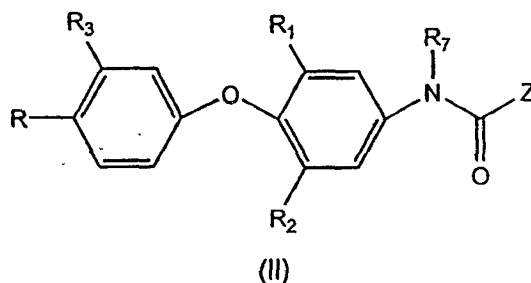
15 W is O or S and

Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

Generally preferred embodiments of the pharmaceutical compositions and methods of the instant invention relate to the use of compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof wherein R is located at the 4'-position; R₁ and R₂ are located at the 3 and 5 positions; R₃ and R₄ are located at the 3' and 5'-positions; X is O or -NR₇, W is O; R₄ is hydrogen and Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester.

20

A preferred embodiment of the compositions and methods of this invention relates to the use of a subgroup of compounds of formula (I) having the formula (II):

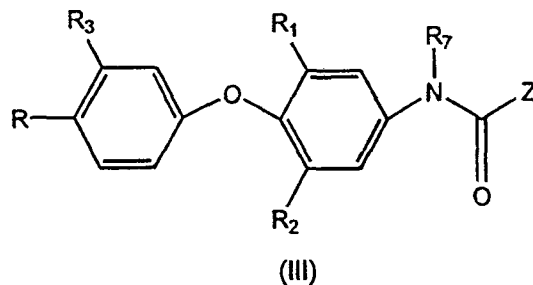


25

23

or the pharmaceutically acceptable salts, racemates or enantiomers thereof, wherein
R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;
R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or (C₁-C₃)alkyl;
R₃ is lower alkyl, lower alkanoyl, hydroxy-lower alkyl, carbocyclic arylmethyl,
5 carbocyclic aroyl or carbocyclic aryl hydroxymethyl;
R₇ is hydrogen or lower alkyl and
Z represents carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester
or amide.

A further preferred embodiment of the compositions and methods of this
10 invention relates to the use of yet another subgroup of compounds of formula (I)
having the formula (III):



or the pharmaceutically acceptable salts, racemates or enantiomers thereof, wherein
15 R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;
R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or (C₁-C₃)alkyl;
R₃ is lower alkyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylmethyl or carbocyclic aryl
hydroxymethyl;
R₇ is hydrogen or lower alkyl and
20 Z represents carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester
or amide.

Preferred compounds for use in the pharmaceutical compositions and
methods of this invention include those compounds of formula (III), and the
pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, wherein R is
25 hydroxy, acyloxy, lower alkanoyloxy, lower alkoxy or tetrahydropyranyloxy; R₁ and R₂
are the same and are halogen or (C₁-C₃)alkyl; R₃ is (C₁-C₃)alkyl or monocyclic
carbocyclic arylmethyl; R₇ is hydrogen or (C₁-C₂)alkyl and Z is carboxyl or carboxyl
derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

Further preferred compounds for use in the pharmaceutical compositions and
30 methods of this invention include those compounds of formula (III), and the

24

pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, wherein R is hydroxy; R₁ and R₂ are the same and are chloro or methyl; R₃ is isopropyl, benzyl or benzyl substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl; R₇ is hydrogen and Z is carboxyl or lower alkoxycarbonyl.

5 Another preferred embodiment of the instant invention includes compounds of structural formula (III), or the pharmaceutically acceptable salts, racemates or enantiomers thereof, wherein R is hydroxy, lower alkanoyloxy, lower alkoxy or tetrahydropyranyloxy; R₁ and R₂ are, independently, halogen or (C₁-C₃)alkyl; R₃ is carbocyclic aroyl or carbocyclic aryl hydroxymethyl; R₇ is hydrogen or (C₁-C₂)alkyl
10 and Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

Yet another preferred grouping of compounds of formula (III), including the pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, are those wherein R is hydroxy; R₁ and R₂ are the same and are chloro or methyl; R₃ is phenyl-
15 hydroxymethyl, phenyl-hydroxymethyl substituted on phenyl by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl or benzoyl or benzoyl substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl; R₇ is hydrogen and Z is carboxyl or lower alkoxycarbonyl.

Especially preferred compounds of formula (I), including the pharmaceutically
20 acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, which are useful in the pharmaceutical compositions and methods of the instant invention are N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid (CGS-23425), N-[3,5-dichloro-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid, ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate
25 (CGS-26214) and N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamic acid.

Certain compounds employed in the pharmaceutical compositions and methods of this invention may have one or more asymmetric centers and can exist in the form of racemates, and enantiomers thereof, all of which are intended to be
30 included within the spirit and scope of the invention.

Unless otherwise provided, the chemical nomenclature employed herein have the following meanings within the scope of the present invention.

Aryl represents carbocyclic or heterocyclic aryl.

00000-00000

24

Carbocyclic aryl represents optionally substituted phenyl or optionally substituted naphthyl.

Optionally substituted phenyl represents preferably phenyl or phenyl substituted by one to three substituents, preferably lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, halogen, cyano, trifluoromethyl, lower alkanoylamino or lower alkoxy carbonyl.

Optionally substituted naphthyl represents 1- or 2-naphthyl or 1- or 2-naphthyl preferably substituted by lower alkyl, lower alkoxy or halogen.

Heterocyclic aryl is preferably monocyclic heterocyclic aryl such as optionally substituted thienyl, furanyl, pyridyl, pyrrolyl or N-lower alkylpyrrolyl.

Optionally substituted furanyl represents 2- or 3-furanyl or 2- or 3-furanyl preferably substituted by lower alkyl.

Optionally substituted pyridyl represents 2-, or 3- or 4-pyridyl or 2-, or 3- or 4-pyridyl preferably substituted by lower alkyl or halogen.

Optionally substituted thienyl represents 2- or 3-thienyl or 2- or 3-thienyl preferably substituted by lower alkyl.

Aryl as employed in the term "aryl-lower" and the like is preferably phenyl or phenyl substituted by one or two of lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkanoyloxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, lower alkanoylamino or lower alkoxy carbonyl.

Aryl-lower alkyl is benzyl or phenethyl optionally substituted by one or two of lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkanoyloxy, halogen or trifluoromethyl.

The term "lower" as employed herein in connection with compounds or organic radicals defines such compounds or radicals with up to and including seven, preferably up to and including four and, more preferably, one or two carbon atoms, including branched or straight-chain configurations thereof.

A lower alkyl group preferably contains from one to four carbon atoms and represents, for example, methyl, ethyl, propyl or butyl.

A lower alkoxy group preferably contains from one to four carbon atoms and is, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy or butoxy.

Cycloalkyl is a saturated cyclic hydrocarbon radical, preferably a C₅ to C₇ cycloalkyl radical which contains five to seven ring carbons and is, preferably, cyclopentyl or cyclohexyl.

Cycloalkyl-lower alkyl is preferably 1- or 2-(cyclopentyl or cyclohexyl)ethyl, 1-, 2- or 3-(cyclopentyl or cyclohexyl)propyl, or 1-, 2-, 3- or 4-(cyclopentyl- or cyclohexyl)butyl.

Lower alkenyloxy represents preferably allyloxy.

- 5 Di-lower alkylamino preferably contains one to four carbon atoms in each lower alkyl portion and is, for example, N,N-dimethylamino, N-methyl-N-ethylamino and N,N-diethylamino.

- Lower alkoxy-carbonyl preferably contains one to four carbon atoms in the alkoxy moiety and is, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and isopropoxycarbonyl.

Hydroxy-lower alkyl is preferably hydroxymethyl.

Halogen (halo) preferably represents fluoro or chloro, but may also be bromo or iodo.

Lower alkanoyl is preferably acetyl, propionyl, butyryl or pivaloyl.

- 15 Lower alkanoyloxy is preferably acetoxy, propionyloxy or pivaloyloxy.

Acylamino is preferably lower alkanoylamino, aroylamino or aryl-lower alkoxy-carbonylamino, such as benzyloxy-carbonylamino.

Lower alkanoylamino is preferably acetamido or propionamido.

- 20 Aroyl is preferably benzoyl or benzoyl substituted on the benzene ring by lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl.

Acyl is preferably lower alkanoyl, carbocyclic aryl-lower alkanoyl or carbocyclic aroyl.

- Carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester is esterified carboxyl, preferably a prodrug ester convertible by solvolysis or under physiological conditions to the free carboxylic acid, such as being preferably lower alkoxy-carbonyl; (amino, acylamino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkoxy-carbonyl; carboxy-lower alkoxy-carbonyl, e.g. α -carboxy-lower alkoxy-carbonyl; lower alkoxy-carbonyl-lower alkoxy-carbonyl, e.g. α -lower alkoxy-carbonyl-lower alkoxy-carbonyl; α -(di-lower alkylamino, amino, mono-lower alkylamino, morpholino, piperidino, pyrrolidino, 1- 30 lower alkyl-piperazino)-carbonyl-lower alkoxy-carbonyl; carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkoxy-carbonyl, preferably optionally (halogen, lower alkyl or lower alkoxy)-substituted benzyloxy-carbonyl, or pyridylmethoxycarbonyl; 1-(hydroxy, lower alkanoyloxy or lower alkoxy)-lower alkoxy-carbonyl, e.g. pivaloyloxymethoxycarbonyl; (hydroxy, lower alkanoyloxy or lower alkoxy)-lower alkoxymethoxycarbonyl; 1-(lower

alkoxycarbonyloxy)-lower alkoxy carbonyl; 5-indanyloxycarbonyl; 3-phthalidoxycarbonyl and (lower alkyl, lower alkoxy or halogen)-substituted 3-phthalidoxycarbonyl; dihydroxypropyloxycarbonyl wherein hydroxy groups are free or are protected in the form of ketals, e.g. a lower alkylidene, a benzylidene or a 5- or 6-
 5 membered cycloalkylidene derivative, preferably being (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxycarbonyl.

Carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable prodrug ester is preferably (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, optionally substituted on phenyl by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or trifluoromethyl, 1-(C₂-C₄-alkanoyloxy)-
 10 ethoxycarbonyl, (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxycarbonyl, 5-indanyloxycarbonyl, 1-(C₁-C₄-alkoxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl or 3-pyridylmethoxycarbonyl.

Carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable amide is preferably carbamoyl or N-substituted carbamoyl, preferably lower alkylamino, arylamino, di-
 15 lower alkylamino, morpholino, N-lower alkylpiperazino, pyrrolidino, piperidino, (amino or acylamino)-lower alkylamino or aryl-lower alkylamino]-carbonyl.

Esterified hydroxy is acyloxy, e.g. acyloxy derived from an organic carboxylic acid, preferably lower alkanoyloxy, aroyloxy, or aryl-lower alkanoyloxy; also 3,7,12-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-trihydroxy-cholan-24-oyloxy (derived from cholic acid), and the like.

20 Etherified hydroxy is preferably lower alkoxy, lower alkenyloxy, (C₅-C₇)-cycloalkoxy, carbocyclic aryl-lower alkoxy, tetrahydropyranyloxy, (C₅-C₇)-cycloalkyl-lower alkoxy, and the like.

The term "animal" is meant to embrace both companion animals and humans. In this regard, the phrase "companion animal" is meant to embrace a household pet or
 25 other domesticated animal including, but not limited to, cattle, sheep, ferrets, swine, horses, poultry, fish, rabbits, goats, dogs, cats and the like. Particularly preferred companion animals are dogs and cats.

Pharmaceutically acceptable salts are either pharmaceutically acceptable acid addition salts for any basic compounds used in the pharmaceutical compositions and
 30 methods of this invention or salts derived from pharmaceutically acceptable bases for any acidic compounds used in the pharmaceutical compositions and methods of this invention.

Pharmaceutically acceptable salts of the basic compounds used in the pharmaceutical compositions and methods of this invention are acid addition salts,

8

which are preferably therapeutically acceptable inorganic or organic acids, such as strong mineral acids, for example, hydrohalic, e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric or phosphoric acid; aliphatic or aromatic carboxylic or sulphonic acids, e.g. acetic, propionic, succinic, glycollic, lactic, malic, tartaric, gluconic, citric, maleic, fumaric, pyruvic, phenylacetic, benzoic, pamoic, nicotinic, methanesulfonic, ethanesulfonic, hydroxyethanesulfonic, 1,2-ethanedisulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic or naphthalenesulfonic acid or ascorbic acid.

Pharmaceutically acceptable salts of the acidic compounds used in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, e.g. those compounds having a carboxyl group, are salts formed with pharmaceutically acceptable bases, e.g. alkali metal salts (sodium, potassium salts), alkaline earth metal salts (magnesium, calcium salts), amine salts (ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, trimethamino salts).

The compounds of formula (I), including the pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof and the preferred embodiments related thereto employed in the pharmaceutical compositions and methods of the instant invention, may be readily prepared according to the teachings in the aforementioned U.S. Pat. Nos. 5,401,772; 5,569,674 and 5,654,468.

One aspect of the instant invention is directed to methods of treating obesity in an animal, including a human or companion animal, which comprise administering to an animal in need of such treatment an obesity-treating amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.

When treating obesity, generally satisfactory results are obtained when a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, is administered to an animal, including a human or companion animal, either orally, parenterally or transdermally. Administration by the oral route is normally preferred, being more convenient and avoiding the possible pain and irritation of injection. However, in circumstances where the subject cannot ingest the medication or absorption following oral administration is impaired, as by disease or other abnormality, it is essential that the compound be administered parenterally or transdermally.

By any route of administration, the dosage of the compound of formula (I), or the pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, is in the range of from about 0.005 to about 100 mg/kg body weight of the subject per day, preferably

about 0.3 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day and most preferably about 1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably administered singly or as a divided dose.

In a preferred aspect of the methods of this invention, the compound of
5 formula (I) is N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid (CGS-23425) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; N-[3,5-dichloro-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate (CGS-26214) or a racemate or enantiomer thereof or N-[4-
10 [3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamic acid, or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.

The instant invention is also directed to methods of treating obesity in animal which comprise administering to an animal, including a human or companion animal, in need of such treatment obesity-treating amounts of a combination comprising a
15 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, and an anorectic agent.

The administration of the compound of formula (I) and the anorectic agent according to this invention can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, the
20 compound of formula (I) and the anorectic agent can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is even more preferred that the administration be oral and simultaneous. However, if the subject being treated is unable to swallow, or oral absorption is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration will be appropriate. When the compound of formula (I) and the anorectic agent are administered sequentially, the administration of each can
25 be by the same method or by different methods.

In a preferred aspect of the methods of this invention, the anorectic agent is selected from the group consisting of phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a Neuropeptide Y (hereinafter referred to as "NPY")
30 antagonist, a cholecystokinin-A (hereinafter referred to as "CCK-A") agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathiomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a cannabinoid receptor antagonist, a melanocyte-stimulating hormone analog, a melanin concentrating hormone antagonist, the OB protein (hereinafter referred to as

66 F050 3 F022 F09

X

"leptin"), a leptin analog, a galanin antagonist and an orexin receptor antagonist. Such classes of anorectic agents are, or will be, well known to one of ordinary skill in the art.

In yet another preferred aspect of the methods of this invention, the compound of formula (I) is N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic
5 acid (CGS-23425) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; N-[3,5-dichloro-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate (CGS-26214) or a racemate or enantiomer thereof or N-[4-
10 [3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, and the anorectic agent is selected from the group consisting of a CCK-A agonist, leptin, a leptin analog and a galanin antagonist.

In an especially preferred aspect of the methods of this instant invention, the anorectic agent is phentermine, the monoamine reuptake inhibitor is sibutramine, the
15 serotonergic agent is dexfenfluramine or fenfluramine and the dopamine agonist is bromocriptine.

The preferred anorectic agent phentermine may be prepared as described in U.S. Patent No. 2,408,345, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

20 The preferred monoamine reuptake inhibitor sibutramine can be prepared as described in U.S. Patent No. 4,929,629, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The preferred serotonergic agents fenfluramine and dexfenfluramine can be prepared as described in U.S. Patent No. 3,198,834, the disclosure of which is
25 incorporated herein by reference.

The preferred dopamine agonist bromocriptine can be prepared as described in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

30 When treating obesity, generally satisfactory results are obtained when the combination of the instant invention, i.e. a compound of structural formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, together with an anorectic agent is administered to an animal, including a human or a companion animal, either orally, parenterally or transdermally. Administration by the oral route is normally preferred, being more convenient and avoiding the possible pain and

X

irritation of injection. However, in circumstances where the subject cannot ingest the medication or absorption following oral administration is impaired, as by disease or other abnormality, it is essential that the drug be administered parenterally or transdermally.

- 5 By any route of administration, the dosage of the compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, is in the range of from about 0.005 to about 100 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.3 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day and most preferably from about 1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day,
- 10 preferably administered singly or as a divided dose.

The dosage of the anorectic agent is generally in the range of from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, administered singly or as a divided dose.

- 15 When the anorectic agent is phentermine, the dosage of phentermine is from about 0.01 to 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day.

- When the anorectic agents is sibutramine, the dosage range is from about 0.01 to about 30 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day.
- 20

When the anorectic agent is dexfenfluramine or fenfluramine, the dosage range is from about 0.01 to about 30 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day.

- When the anorectic agent is bromocriptine, the dosage range is from about 0.01 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day.
- 25

- It will be appreciated that, when treating an animal according to the methods of the instant invention, the actual preferred route of administration and optimum dosage utilized will be at the sound professional discretion of the person responsible for the treatment and may vary according to the severity of the condition to be treated, the intended route of administration and patient characteristics such as age, weight, rate of excretion, concurrently administered medications and general physical condition of the subject. Normally, the optimum dosage for the subject being treated will be determined by generally administering smaller doses initially and thereafter
- 30

incrementally modifying the regimen, if required, to determine the most suitable dosage. This may vary according to the particular compound employed and with the nature of the subject being treated.

The compounds of formula (I), the pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, and combinations thereof with anorectic agents, are preferably administered in the form of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Accordingly, the compounds of formula (I), the pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, and combinations thereof with anorectic agents, can be administered individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

Suitable pharmaceutically-acceptable carriers include inert solid fillers or diluents and sterile aqueous or organic solutions. The active compounds will be present in such pharmaceutical compositions in amounts sufficient to provide the desired dosage amount in the range described above. Thus, for oral administration, the compounds can be combined with a suitable solid or liquid carrier or diluent to form capsules, tablets, powders, syrups, solutions, suspensions and the like. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional components such as flavorants, sweeteners, excipients and the like.

The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

These pharmaceutical compositions may also be administered parenterally. For parenteral administration the pharmaceutical compositions can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. Solutions or suspensions of these pharmaceutical compositions can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropylcellulose. Dispersions

X

can also be prepared in sesame or peanut oil, ethanol, water, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, vegetable oils, N-methyl glucamine, polyvinylpyrrolidone and mixtures thereof in oils as well as aqueous solutions of water-soluble pharmaceutically acceptable salts of the compounds. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms. The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular administration being the preferred parenteral route in humans.

10 The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi.

15 The pharmaceutical compositions may also be administered transdermally. Suitable formulations for transdermal application include an obesity-treating amount of a compound or pharmaceutical composition of the invention with a suitable transdermal carrier. Preferred transdermal carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to promote and assist passage through the skin of the subject being treated. Characteristically, transdermal devices comprise the form of a bandage having a backing member, a reservoir containing the compound, optionally with carriers, optionally a rate-controlling barrier to deliver the compound to the skin of the subject being treated at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time and means to secure the device to the skin of the subject being treated.

25 Methods of preparing the various pharmaceutical compositions with a desired amount of an active ingredient or ingredients are known, or will be apparent in light of this disclosure, to one of ordinary skill in the art. See, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15th Edition (1975).

30 As a consequence of their thermogenic actions, the methods and pharmaceutical compositions of the instant invention also have utility in the treatment of obesity in companion animals, preferably dogs and cats. The administration of the

pharmaceutical compositions of this invention may be effected orally, parenterally or transdermally. An amount of a pharmaceutical composition of the invention is administered such that an effective dose is received, normally a daily dose, as set forth hereinabove.

- 5 Conveniently, the medicaments can be carried in the drinking water such that a therapeutic dosage of the agents is ingested with the daily water supply. The agents can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate, such as an aqueous solution of a water-soluble salt.

- 10 For purposes of alternative convenience, the active ingredients can also be added directly to the companion animal's feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the therapeutic agent in a carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil
15 meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and various mineral mixes. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself, i.e., a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the active materials in the finished feed with which the premix is blended. It is important that the compounds be thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this
20 respect, the agents may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of active materials in the concentrate are capable of wide variation since the amount of agent in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix
25 with the feed to obtain a desired level of the therapeutic agents.

- High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with a proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements which are suitable for direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively,
30 such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound according to this invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender, to insure homogeneity. If the

supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to insure uniformity of distribution of the active ingredient across the top of the dressed feed.

For veterinary uses, both paste and pellet formulations may also be conveniently employed. Paste formulations can be prepared readily by dispersing the active compounds in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil, and the like. Similarly, pellets containing an effective amount of the compounds of the instant invention can be prepared by admixing the compounds of this invention with a suitable diluent such as carbowax, carnuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be employed to improve the pelleting process.

Since the instant invention relates to the treatment of obesity with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. A kit, according to this invention, comprises two separate pharmaceutical compositions: a first unit dosage form comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a second unit dosage form comprising an anorectic agent and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The kit further comprises a container. The container is used to contain the separate pharmaceutical compositions and may comprise, for example, a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate pharmaceutical compositions may also be contained within a single, undivided container. Normally, the kit will also include directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage levels, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

One example of such a kit comprises a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being used widely for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules and the like). Blister packs generally comprise a sheet of relatively rigid material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses generally conform to the size and shape of the tablets or capsules to be contained therein. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively rigid material is sealed against the plastic foil

45
46

at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules may be removed from the blister pack by the application of manual
5 pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed through the formed opening.

It is further desirable to provide a memory aid on the pack, e.g., in the form of numbers or similar indicia next to the tablets or capsules whereby the indicia correspond with the days of the regimen which the dosage form so specified is to be
10 ingested. An additional example of such a memory aid is a calendar printed on the pack, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, . . . etc. . . . Second Week, Monday, Tuesday, . . . " etc. Other variations will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or multiple tablets or capsules to be ingested on a given day. Also, a daily dose comprising a compound of formula (I), or a
15 pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, can consist of one tablet or capsule while a daily dose comprising an anorectic agent can consist of multiple tablets or capsules, or vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a pack designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably,
20 the pack is equipped with a memory aid, so as to further facilitate compliance with the dosage regimen. An example of such a memory aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses to be dispensed. Another example of such a memory aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last
25 daily dose has been taken and/or reminds the patient when the next dose is to be taken.

EXPERIMENTAL

The consumption of oxygen by animals to produce heat is a principle well
30 known to one of ordinary skill in the art. See, for example, M. Kleiber, "The Fire of Life", Robert E. Kreiger Pub. Co., New York, New York, 1975.

During increased energy expenditure, metabolic fuels, e.g. glucose or fatty acids, are oxidized to CO_2 and H_2O with concomitant evolution of heat, i.e. thermogenesis. Thus, the measurement of oxygen consumption in animals, including

humans and companion animals, is an indirect measure of thermogenetic effect. In this regard, indirect calorimetry has been demonstrated to be a valid method for the measurement of energy expenditure and has been employed extensively in animals, including humans.

- 5 The ability of the compounds of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, to generate a thermogenic response and, therefore, to have utility in the treatment of obesity is demonstrated in the following protocol.

- 10 This in vivo screen is designed to evaluate the efficacy and cardiac effects of compounds that are tissue selective thyroid hormone agonists. The efficacy endpoints measured are whole body oxygen consumption and the activity of liver mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase (mGPDH). The cardiac endpoints that are measured are heart weight and heart mGPDH activity. The protocol involves dosing fatty Zucker rats for 6 days, then measuring oxygen consumption and harvesting of
15 tissues for preparation of mitochondria and assaying of enzyme activity.

Male fatty Zucker rats having a body weight range of about 400-500g are housed at least 3-7d in individual cages under standard laboratory conditions prior to the initiation of the study.

- 20 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, vehicle or 3,3',5-triiodo-L-thyronine sodium salt (T3) is administered by oral gavage as a single daily dose given between 3 and 6 p.m. for 6 days. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, or T3 is dissolved in a small volume of 1 N NaOH and then brought up to the appropriate volume with 0.01 N NaOH containing 0.25% methyl
25 cellulose (the ratio of 0.01 N NaOH/MC to 1 N NaOH is 10:1). The dosing volume is 1 ml.

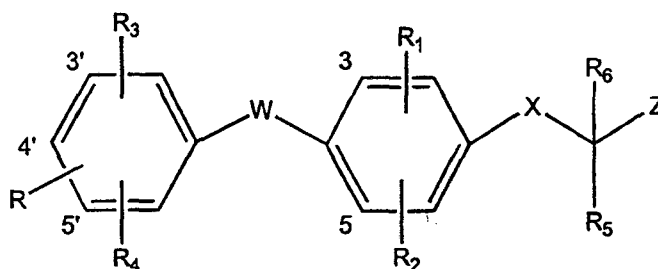
- Oxygen consumption is measured the day after the last dose of compound is given using an open circuit, indirect calorimeter (Oxymax, Columbus Instruments, 950 North Hague Ave., Columbus, OH 43204). The Oxymax gas sensors are calibrated
30 with N₂ gas and gas mixture (0.5% CO₂, 20.5% O₂, 79% N₂) before each experiment. Rats are removed from their home cages, their body weights are recorded and they are placed in sealed chambers (43 x 43 x 10 cm) of the calorimeter and the chambers are placed in activity monitors. Air flow rate through the chambers is set at 1.6-1.7 l/min. The Oxymax calorimeter software calculates the oxygen consumption

5 consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for 5-6.5 hours.

When evaluated in the experimental protocol described hereinabove utilizing fatty Zucker rats, the compound ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate (CGS-26214) stimulated oxygen consumption by 14 to 31% at doses of 0.005 to 0.3 mg/kg body weight and the compound N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid (CGS-23425) stimulated oxygen consumption by 27% at a dose of 1.0 mg/kg body weight.

CLAIMS

1. A method of treating obesity in an animal which comprises administering to an animal in need of such treatment an obesity-treating amount of a compound of the formula



5

(I)

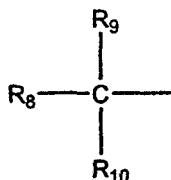
or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein

R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

- 10 R₃ is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkanoyl, aryl, hydroxy-lower alkyl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylhydroxymethyl; or

R₃ is the radical



- 15 wherein

R₈ is hydrogen, lower alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl-lower alkyl or cycloalkyl-lower alkyl;

R₉ is hydroxy or acyloxy; R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or R₉ and R₁₀, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

R₄ is hydrogen, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

- 20 R₅ and R₆ are, independently, hydrogen or lower alkyl or R₅ and R₆, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

X is O, S or -NR₇;

R₇ is hydrogen or lower alkyl;

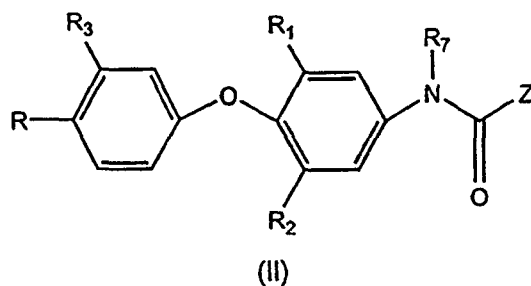
W is O or S; and

- 25 Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

2. A method according to claim 1 which comprises administering a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is located at the 4'-position, R₁ and R₂ are located at the 3 and 5 positions and R₃ and R₄ are located at the 3' and 5'-positions.

3. A method according to claim 1 which comprises administering a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein X is O or -NR₇; W is O; R₄ is hydrogen and Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester.

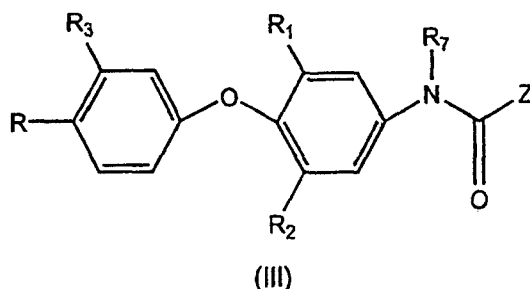
4. A method according to claim 1 which comprises administering a compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof wherein,
 R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;
 R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or (C₁-C₃)alkyl;
 R₃ is lower alkyl, lower alkanoyl, hydroxy-lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl or carbocyclic aryl hydroxymethyl;
 R₇ is hydrogen or lower alkyl; and
 Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

5. A method according to claim 1 which comprises administering a compound of the formula

50
4X



or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

- 5 R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or (C₁-C₃)alkyl; R₃ is lower alkyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylmethyl or carbocyclic aryl hydroxymethyl; R₇ is hydrogen or lower alkyl; and Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

10

6. A method according to claim 5 which comprises administering a compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy, acyloxy, lower alkoxy or tetrahydropyranyloxy.

15

7. A method according to claim 5 which comprises administering a compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy, lower alkanoyloxy, lower alkoxy or tetrahydropyranyloxy; R₁ and R₂ are the same and are halogen or (C₁-C₃)alkyl; R₃ is (C₁-C₃)alkyl or monocyclic carbocyclic arylmethyl; R₇ is hydrogen or (C₁-C₂)alkyl and Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

20

8. A method according to claim 5 which comprises administering a compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester.

25

9. A method according claim 5 which comprises administering a compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy, R₁ and R₂ are the same and are chloro or methyl; R₃ is isopropyl, benzyl or benzyl substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl; R₇ is hydrogen and Z is carboxyl or lower alkoxy carbonyl.

30

10. A method according to claim 9 which comprises administering N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A method according to claim 9 which comprises administering N-[3,5-dichloro-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

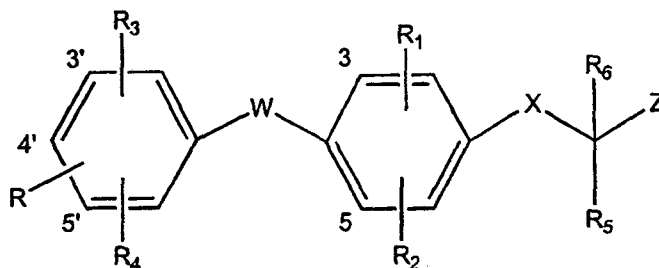
12. A method according to claim 5 which comprises administering a compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy, lower alkanoyloxy, lower alkoxy or tetrahydropyranyloxy; R₁ and R₂ are, independently, halogen or (C₁-C₃)alkyl; R₃ is carbocyclic aroyl or carbocyclic aryl hydroxymethyl; R₇ is hydrogen or (C₁-C₂)alkyl and Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

13. A method according to claim 12 which comprises administering a compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy; R₁ and R₂ are the same and are chloro or methyl; R₃ is phenyl-hydroxymethyl or phenyl-hydroxymethyl substituted on phenyl by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or benzoyl or benzoyl substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl; R₇ is hydrogen and Z is carboxyl or lower alkoxy carbonyl.

14. A method according to claim 13 which comprises administering ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate or a racemate or enantiomer thereof.

15. A method according to claim 13 which comprises administering N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamic acid, or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.

16. A method of treating obesity in an animal which comprises administering to an animal in need of such treatment obesity-treating amounts of a compound of the formula



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein

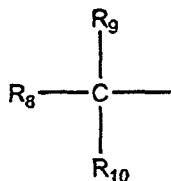
R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

R₃ is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-

lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylhydroxymethyl; or

R₃ is the radical



wherein

R₈ is hydrogen, lower alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl-lower alkyl or cycloalkyl-lower alkyl; R₉ is hydroxy or acyloxy; R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or R₉ and R₁₀, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

R₄ is hydrogen, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

R₅ and R₆ are, independently, hydrogen or lower alkyl or R₅ and R₆, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

X is O, S or -NR₇;

R₇ is hydrogen or lower alkyl;

W is O or S; and

Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide

and an anorectic agent.

5

17. A method according to claim 16 which comprises administering N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

18. A method according to claim 16 which comprises administering N-[3,5-dichloro-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

19. A method according to claim 16 which comprises administering ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate or a racemate or an enantiomer thereof.

15

20. A method according to claim 16 which comprises administering N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.

20

21. A method according to claim 16 wherein said anorectic agent is selected from the group consisting of phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, an NPY antagonist, a CCK-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathiomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a cannabinoid receptor antagonist, a melanocyte-stimulating hormone analog, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a galanin antagonist and an orexin receptor antagonist.

25

22. A method according to claim 21 wherein said anorectic agent is a CCK-A agonist.

30

23. A method according to claim 21 wherein said anorectic agent is leptin or a leptin analog.

24. A method according to claim 21 wherein said anorectic agent is a galanin antagonist.

54
K

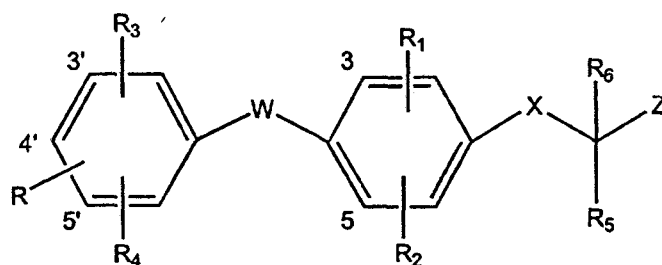
25. A method according to claim 21 wherein said anorectic agent is phentermine.

5 26. A method according to claim 21 wherein said monoamine reuptake inhibitor is sibutramine.

27. A method according to claim 21 wherein said serotonergic agent is dexfenfluramine or fenfluramine.

10

28. A pharmaceutical composition which comprises amounts of a compound of the formula



(I)

15

or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein

R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

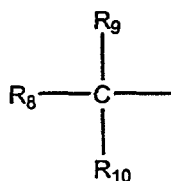
R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

R₃ is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-

20 lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylhydroxymethyl;

or

R₃ is the radical



wherein

- R_8 is hydrogen, lower alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl-lower alkyl or cycloalkyl-lower alkyl;
 R_9 is hydroxy or acyloxy; R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or R_9 and R_{10} , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;
 R_4 is hydrogen, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;
- 5 R_5 and R_6 are, independently, hydrogen or lower alkyl or R_5 and R_6 , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;
- X is O, S or $-NR_7$;
 R_7 is hydrogen or lower alkyl;
 W is O or S; and
- 10 Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide and an anorectic agent.

29. A pharmaceutical composition of claim 28 which further comprises a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

15 30. A method of treating obesity in an animal in need of such treatment which method comprises administering to said animal an obesity-treating amount of a composition of claim 28.

20 31. A method according to claim 30 wherein said compound of formula (I) is N-[3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 32. A method according to claim 30 wherein said compound of formula (I) is N-[3,5-dichloro-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenyl]-oxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 33. A method according to claim 30 wherein said compound of formula (I) is ethyl N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylphenyl]oxamate or a racemate or an enantiomer thereof.

34. A method according to claim 30 wherein said compound of formula (I) is N-[4-[3'-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-4'-hydroxyphenoxy]-3,5-

dimethylphenylloxamic acid or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof.

35. A method according to claim 30 wherein said anorectic agent is selected
5 from the group consisting of phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, an NPY antagonist, a CCK-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathiomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a cannabinoid receptor antagonist, a melanocyte-stimulating hormone analog, a melanin concentrating hormone
10 antagonist, leptin, a leptin analog, a galanin antagonist and an orexin receptor antagonist.

36. A method according to claim 35 wherein said anorectic agent is a CCK-A
15 agonist.

37. A method according to claim 35 wherein said anorectic agent is leptin or a
leptin analog.

38. A method according to claim 35 wherein said anorectic agent is a galanin
20 antagonist.

39. A method according to claim 35 wherein said anorectic agent is
phentermine.

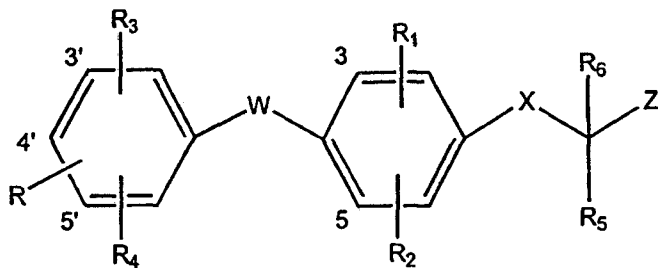
25 40. A method according to claim 35 wherein said monoamine reuptake inhibitor is sibutramine.

41. A method according to claim 35 wherein said serotonergic agent is
dexfenfluramine or fenfluramine.

30 42. A method according to claim 35 wherein said dopamine agonist is bromocriptine.

43. A kit which comprises an amount of a compound of the formula

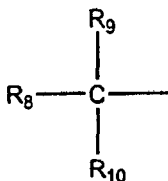
[Handwritten signature]



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

- 5 R₁ and R₂ are, independently, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;
- R₃ is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylhydroxymethyl;
- or
- R₃ is the radical



10

wherein

R₈ is hydrogen, lower alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl-lower alkyl or cycloalkyl-lower alkyl; R₉ is hydroxy or acyloxy; R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or R₉ and R₁₀, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

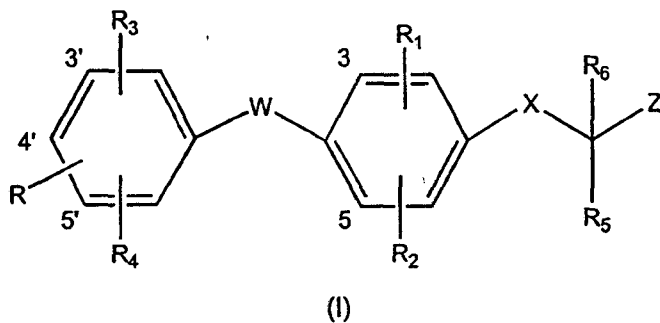
- 15 R₄ is hydrogen, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;
- R₅ and R₆ are, independently, hydrogen or lower alkyl or R₅ and R₆, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;
- X is O, S or -NR₇;
- R₇ is hydrogen or lower alkyl;
- 20 W is O or S; and

Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a first unit dosage form, an amount of an anorectic agent and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a second unit dosage form and a container.

h

ABSTRACT

The invention relates to pharmaceutical compositions and methods useful in the treatment of obesity which methods comprise administering to animal, including a human or companion animal, in need of such treatment an effective amount of a compound of the structural formula



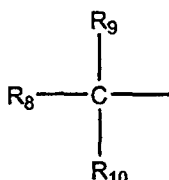
or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or enantiomer thereof, wherein

R is hydroxy, esterified hydroxy or etherified hydroxy;

10 R_1 and R_2 are, independently, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

R_3 is halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-lower alkyl, carbocyclic arylmethyl, carbocyclic aroyl, carbocyclic arylhydroxymethyl; or

R_3 is the radical



15

wherein

R_8 is hydrogen, lower alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl-lower alkyl or cycloalkyl-lower alkyl; R_9 is hydroxy or acyloxy; R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or R_9 and R_{10} , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

20 R_4 is hydrogen, halogen, trifluoromethyl or lower alkyl;

R_5 and R_6 are, independently, hydrogen or lower alkyl or R_5 and R_6 , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group;

X is O, S or $-NR_7$;

R_7 is hydrogen or lower alkyl;

25 W is O or S; and

Z is carboxyl or carboxyl derivatized as a pharmaceutically acceptable ester or amide.

The invention further provides for pharmaceutical compositions and methods of using the compounds of structural formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts, racemates and enantiomers thereof, in combination with an anorectic agent, in
5 treating obesity.

AGENTES TIROMIMETICOS ANTIOBESIDADFundamento de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a métodos útiles para el tratamiento de la obesidad en animales, incluyendo sujetos mamíferos, en particular seres humanos y animales de compañía.

Hasta la fecha, el método normal empleado para el tratamiento de la obesidad ha sido la reducción de la ingestión calórica, o bien mediante una dieta reducida en calorías o bien mediante el uso de supresores del apetito (agentes anoréticos), o una combinación de los dos. En general, el uso de agentes anoréticos no es del todo satisfactorio dado que no permanecen efectivos durante los períodos largos de tiempo que son necesarios para conseguir pérdida de peso, o poseen efectos secundarios indeseables, en particular efectos estimuladores centrales.

Alternativamente, han sido descritos ciertos compuestos que son capaces de inducir pérdida de peso mediante mecanismos distintos de la supresión de apetito, por ejemplo, mediante estimulación de la velocidad metabólica periférica del tejido adiposo. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.451.465, 4.772.631, 4.977.148 y 4.999.377, describen compuestos que poseen propiedades termógenas a dosis que causan pequeños efectos secundarios perjudiciales o no causan efecto secundario alguno, tales como estimulación cardíaca. Las descripciones de las patentes de EE.UU. Nos. 4.451.465, 4.772.631, 4.977.148 y 4.999.377, se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Es bien sabido por los expertos en la técnica que la selectividad del efecto termógeno es un requisito importante para un agente terapéutico útil en el tratamiento, por ejemplo, de la obesidad y de estados afines.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de la obesidad que comprenden administrar a un animal, incluyendo el ser humano o un animal de compañía,

necesitado de tal tratamiento, un cantidad para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo que se indica y define más adelante en esta memoria.

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de la obesidad, que comprenden una cantidad para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo y un agente anorético.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros, métodos de preparación de tales compuestos, sales, racematos y enantiómeros y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, sales, racematos y enantiómeros, están descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 5.401.772, 5.569.674 y 5.654.468, cuyas descripciones se incorporan en esta memoria por referencia.

En las patentes de EE.UU. Nos. 5.401.772, 5.569.674 y 5.654.468 se describen una serie de derivados de ácidos heteroacéticos que se reivindica son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares oclusivos en los que están implicados, entre otros factores, hiperlipidemia e hiperlipoproteinemia. Tales estados pueden incluir, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria y semejantes.

Se ha descrito posteriormente por Stephan et al. en Atherosclerosis, 126, 53-63 (1996) que un compuesto representativo de estos derivados, el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo (CGS-26214), está desprovisto de ambos efectos, cardiovasculares y termógenos.

Se ha descubierto ahora que estos derivados de ácidos heteroacéticos, incluyendo el CGS-26214, poseen, en efecto, propiedades termógenas importantes. Por consiguiente, el CGS-26214 y los compuestos afines a éste son útiles en el tratamiento de la obesidad y de condiciones relacionadas con

ella.

Sumario de la invención

La invención se refiere a métodos para el tratamiento de la obesidad que comprenden administrar a un animal, con inclusión del hombre o de animales de compañía necesitados de tal tratamiento, una cantidad para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo, según se indica y se describe más adelante en esta memoria. La administración de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo, proporciona un efecto termógeno, es decir, la termogénesis es estimulada y, por tanto, la administración del compuesto tiene utilización en el tratamiento de la obesidad y estados afines a ella.

La invención está dirigida también a composiciones farmacéuticas y a métodos de uso de tales composiciones para el tratamiento de la obesidad en un animal, con inclusión del hombre o de un animal de compañía, cuyos métodos comprenden administrar al animal necesitado de tal tratamiento, cantidades para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo, y un agente anorético.

En un aspecto preferido de los métodos de esta invención, el agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista del Neuropéptido Y (denominado en lo sucesivo "NPY"), un agonista de la colecistoquinina-A (denominada en lo sucesivo "CCK-A"), un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpaticomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista del receptor canabinoide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos, un

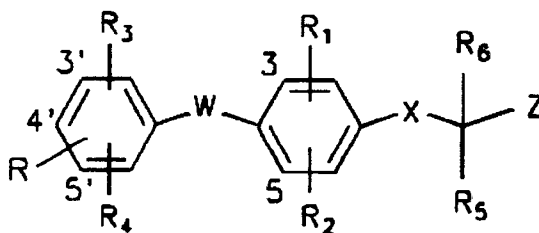
antagonista de la hormona de concentración de la melanina, la proteína OB (denominada en lo sucesivo "leptina"), un análogo de leptina, un antagonista de galanina y un antagonista del receptor de orexina. Un inhibidor de la reabsorción de monoaminas especialmente preferido es la sibutramina, un agente serotoninérgico preferido es la dexfenfluramina o fenfluramina y un agonista de la dopamina preferido es la bromocriptina.

Las composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de la obesidad comprenden preferiblemente una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo, un agente anorético y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a un estuche (kit) que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma unitaria de administración, una cantidad de un agente anorético y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma unitaria de administración, y un recipiente.

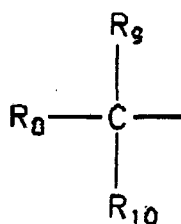
Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas y métodos útiles para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, incluyendo el hombre y animales de compañía, cuyos métodos comprenden administrar a un mamífero necesitado de tal tratamiento una cantidad para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de la fórmula:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, un racemato o un enantiómero del mismo, en la que
 R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;
 R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o
 5 alquilo inferior;
 R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcanilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroxí-
 10 metilo carbocíclico; o
 R₃ es el radical

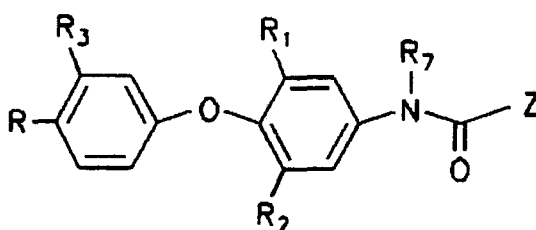


en el que
 R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-
 20 alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;
 R₉ es hidroxí o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior;
 o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
 R₄ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo infe-
 25 rior;
 R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
 X es O, S o -NR₇;
 30 R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;
 W es O o S, y
 Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones generalmente preferidas de las composicio-
 35 nes farmacéuticas y métodos de la presente invención, se

refieren al uso de compuestos de fórmula (I) y las sales, farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos en los que R está situado en la posición 4'; R₁ y R₂ están situados en las posiciones 3 y 5; R₃ y R₄ están situados en las posiciones 3' y 5'; X es O o -NR₇, W es O; R₄ es hidrógeno y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster farmacéuticamente aceptable.

Una realización preferida de las composiciones y métodos de esta invención se refiere al uso de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula (II):



(II)

o las sales farmacéuticamente aceptables, racematos o enantiómeros de los mismos, en la que

R es hidroxil, hidroxil esterificado o hidroxil eterificado;

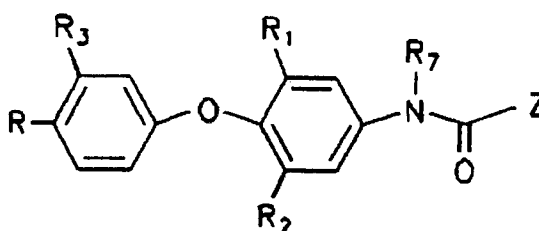
R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo de C₁-C₃;

R₃ es alquilo inferior, alcanoilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico o aril-hidroximetilo carbocíclico;

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior, y

Z representa carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

Otra realización preferida de las composiciones y métodos de esta invención se refiere, todavía, al uso de otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula (III):



5

10

(III)

o las sales farmacéuticamente aceptables, racematos o enantiómeros de los mismos, en la que

R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;

15 R_1 y R_2 son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo de C_1-C_3 ;

R_3 es alquilo inferior, aroilo carbocíclico, arilmetilo carbocíclico o aril-hidroximetilo carbocíclico;

R_7 es hidrógeno o alquilo inferior, y

20 Z representa carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

Compuestos preferidos para usar en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, incluyen aquellos compuestos de fórmula (III), y las sales farmacéuticamente
25 aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos, en la que R es hidroxí, aciloxi, alcanoil(inferior)oxi, alcoxi inferior o tetrahidropiranioloxi; R_1 y R_2 son iguales y son halógeno o alquilo de C_1-C_3 ; R_3 es alquilo de C_1-C_3 o arilmetilo carbocíclico monocíclico; R_7 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_2
30 y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

Otros compuestos preferidos para usar en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos compuestos de fórmula (III), y las sales farmacéuti-
35 camente aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos,

en la que R es hidroxil; R_1 y R_2 son iguales y son cloro o metilo; R_3 es isopropilo, bencilo o bencilo sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; R_7 es hidrógeno y Z es carboxilo o alcóxicarbonilo inferior.

5 Otra realización preferida de la presente invención incluye compuestos de fórmula estructural (III), o las sales, farmacéuticamente aceptables, racematos o enantiómeros de los mismos, en la que R es hidroxil, alcánol(inferior)oxi, alcoxi inferior o tetrahidropiraniol; R_1 y R_2 son, independiente-
10 mente, halógeno o alquilo de C_1-C_3 ; R_3 es aroilo carbocíclico o aril-hidroximetilo carbocíclico; R_7 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_2 y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

Todavía otro grupo preferido de compuestos de fórmula
15 (III), incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos, son aquellos en la que R es hidroxil; R_1 y R_2 son iguales y son cloro o metilo; R_3 es fenil-hidroximetilo, fenil-hidroximetilo sustituido en el grupo fenilo con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo o benzoilo o benzoilo sustituido
20 con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; R_7 es hidrógeno y Z es carboxilo o alcóxi(inferior)-carbonilo.

Son compuestos de fórmula (I) especialmente preferidos,
25 incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos, que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención, el ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxil-3'-isopropilfenoxil)fenil]oxámico (CGS-23425), el ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxil-3'-isopropilfenoxil)fenil]oxámico, el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxil]-3,5-dimetilfe-
30 nil]oxamato de etilo (CGS-26214) y el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxil]-3,5-dimetilfenil]oxámico.

35 Ciertos compuestos empleados en las composiciones

farmacéuticas y métodos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos y pueden existir en la forma de sus racematos y enantiómeros, todos los cuales se pretende que estén incluidos dentro del espíritu y el alcance de la invención.

5 A menos que se estipule de otro modo, la nomenclatura química empleada en esta memoria tiene los significados siguientes, dentro del alcance de la presente invención.

Arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico.

10 Arilo carbocíclico representa fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido.

Fenilo opcionalmente sustituido representa preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)oxi, halógeno, ciano, trifluoro-
15 metilo, alcanoil(inferior)amino o alcoxi(inferior)carbonilo.

Naftilo opcionalmente sustituido representa 1- ó 2-naftilo ó 1- ó 2-naftilo sustituido preferiblemente con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

20 Arilo heterocíclico es, preferiblemente, arilo heterocíclico monocíclico tal como tienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo o N-alquilo inferior-pirrolilo, opcionalmente sustituidos.

Furanilo opcionalmente sustituido representa 2- ó 3-furanilo o 2- ó 3-furanilo sustituido preferiblemente con
25 alquilo inferior.

Piridilo opcionalmente sustituido representa 2- ó 3- ó 4-piridilo, ó 2-, ó 3- ó 4-piridilo preferiblemente sustituido con alquilo inferior o halógeno.

Tienilo opcionalmente sustituido representa 2- ó 3-tienilo ó 2- ó 3-tienilo preferiblemente sustituido con
30 alquilo inferior.

Arilo tal como se emplea en la expresión "arilo inferior" y semejantes es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, alcoxi
35 inferior, hidroxí, alcanoil(inferior)oxi, halógeno, trifluo-

rometilo, ciano,. alcanoil(inferior)amino o alcoxi(inferior)carbonilo.

Aril-alquilo inferior es bencilo o fenetilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanoil(inferior)oxi, halógeno o trifluorometilo.

El término "inferior" tal como se emplea en esta memoria en relación con compuestos o radicales orgánicos, define compuestos o radicales tales con hasta siete inclusive, preferiblemente hasta cuatro inclusive y, más preferiblemente, uno o dos átomos de carbono, incluyendo configuraciones de los mismos de cadena ramificada o de cadena lineal.

Un grupo alquilo inferior contiene preferiblemente desde uno a cuatro átomos de carbono y representa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo.

Un grupo alcoxi inferior contiene preferiblemente desde uno a cuatro átomos de carbono y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

Cicloalquilo es un radical de un hidrocarburo cíclico saturado, preferiblemente un radical cicloalquilo de C₅ a C₇ que contiene cinco a siete carbonos del anillo y es, preferiblemente, ciclopentilo o ciclohexilo.

Cicloalquil-alquilo inferior es preferiblemente 1- ó 2-(ciclopentil o ciclohexil)etilo, 1-, 2- ó 3-(ciclopentil o ciclohexil)propilo, ó 1-, 2-, 3- ó 4-(ciclopentil- o ciclohexil)butilo.

Alquenil(inferior)oxi representa, preferiblemente, aliloxi.

Di-alquil(inferior)amino contiene uno a cuatro átomos en cada parte de alquilo inferior y es, por ejemplo, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino y N,N-dietilamino.

Alcoxi(inferior)carbonilo contiene preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono en el resto alcoxi y es, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo.

Hidroxil-alquilo inferior es preferiblemente hidroxime-

tilo.

Halógeno (halo) representa preferiblemente fluoro o cloro, pero puede ser también bromo o yodo.

Alcanoilo inferior es preferiblemente acetilo, propionilo, butirilo o pivaloilo.

- 5 Alcanoil(inferior)oxi es preferiblemente acetoxi, propioniloxi o pivaloiloxi.

Acilamino es preferiblemente alcanoil(inferior)amino, aroilamino o aril-alcoxi(inferior)carbonilamino, tal como benciloxicarbonilamino.

- 10 Alcanoil(inferior)amino es preferiblemente acetamido o propionamido.

Aroilo es preferiblemente benzoilo o benzoilo sustituido en el anillo bencénico con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo.

- 15 Acilo es preferiblemente alcanoilo inferior, aril-alcanoilo(inferior) carbocíclico, o aroilo carbocíclico.

- Carboxilo derivatizado como un éster farmacéuticamente aceptable es carboxilo esterificado, preferiblemente un éster profármaco convertible por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas, en el ácido carboxílico libre, tal como
- 20 preferiblemente alcoxi(inferior)carbonilo; (amino, acilamino, mono- o di-alquil(inferior)amino)-alcoxi(inferior)carbonilo; carboxi-alcoxi(inferior)carbonilo, por ejemplo, α -carboxi-alcoxi(inferior)carbonilo; alcoxi(inferior)carbonil-alcoxi-
- 25 (inferior)carbonilo, por ejemplo, α -alcoxi(inferior)carbonil-alcoxi(inferior)carbonilo; α -di-alquil(inferior)amino, amino, mono-alquil(inferior)amino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 1-alquil(inferior)-piperazino-carbonil-alcoxi(inferior)-carbonilo; aril-alcoxi(inferior)carbonilo carbocíclico o
- 30 heterocíclico, de preferencia opcionalmente benciloxicarbonilo sustituido con (halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior), o piridilmetoxicarbonilo; 1-(hidroxi, alcanoil(inferior)oxi o alcoxi inferior)-alcoxi(inferior)carbonilo, por ejemplo, pivaloiloximetoxicarbonilo; (hidroxi, alcanoil-
- 35 (inferior)oxi o alcoxi inferior)-alcoxi(inferior)metoxicarbo-

nilo; 1-alcoxi(inferior)carboniloxi)-alcoxi inferior-carbonilo; 5-indaniloxicarbonilo; 3-ftalidooxicarbonilo y 3-ftalidooxicarbonilo sustituido con (alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno), dihidroxipropiloxicarbonilo en el que los grupos hidroxí están libres o están protegidos en forma de cetales, por ejemplo, un alquilideno inferior un bencilideno o un derivado de cicloalquilideno de 5 ó 6 miembros, que es preferiblemente (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxicarbonilo.

Carboxilo derivatizado como un éster de un profármaco farmacéuticamente aceptable es preferiblemente alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, benciloxicarbonilo, opcionalmente sustituido en el grupo fenilo con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo, 1-[alcanoiloxi (C₂-C₄)]-etoxicarbonilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxicarbonilo, 5-indaniloxicarbonilo, 1-[alcoxi(C₁-C₄)carboniloxi]-etoxicarbonilo, o 3-piridilmetoxicarbonilo.

Carboxilo derivatizado como una amida farmacéuticamente aceptable es preferiblemente carbamoilo o carbamoilo sustituido en el N, preferiblemente alquil(inferior)amino, arilamino, di-alquil(inferior)amino, morfolino, N-alquil(inferior)-piperazino, pirrolidino, piperidino, (amino o acilamino)-alquil(inferior)amino o aril-alquil(inferior)amino-carbonilo.

Hidroxí esterificado es aciloxi, por ejemplo aciloxí derivado de un ácido carboxílico orgánico, preferiblemente alcanoil(inferior)oxi, aroiloxi o aril-alcanoil(inferior)-oxi; también 3,7,12-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-trihidroxí-colan-24-oiloxi (derivado del ácido cólico), y semejantes.

Hidroxí eterificado es preferiblemente alcoxi inferior, alquenil(inferior)oxi, cicloalquil(C₅-C₇)oxi, aril carbocíclico-alcoxi inferior, tetrahidropiraniloxi, ciclocalquil(C₅-C₇)-alcoxi inferior, y semejantes.

El término "animal" se entiende que abarca tanto animales de compañía como seres humanos. A este respecto, la frase "animal de compañía" se entiende que incluye un animal

doméstico u otro animal domesticado que incluye, aun cuando no se limita a ellos, ganado vacuno, ovejas, hurones, cerdos, caballos, aves de corral, peces, conejos, cabras, perros, gatos y semejantes. Los animales de compañía particularmente preferidos son los perros y los gatos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables son o bien sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para cualesquiera compuestos básicos usados en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, o bien sales
10 derivadas de bases farmacéuticamente aceptables para cualesquiera compuestos ácidos usados en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención.

Son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos usados en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, sales de adición de ácido, que son de
15 preferencia ácidos inorgánicos u orgánicos terapéuticamente aceptables, tales como ácidos minerales fuertes, por ejemplo, hidrácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; y ácido sulfúrico o fosfórico; ácidos alifáticos o aromáticos, carboxílicos o sulfónicos, por ejemplo, ácido acético,
20 propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, glucónico, cítrico, maleico, fumárico, pirúvico, fenilacético, benzoico, pamoico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico o naftalenosulfónico o ácido
25 ascórbico.

Son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos usados en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, por ejemplo, aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo, sales formadas con bases farmacéuticamente
30 te aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos (sales de sodio, potasio), sales de metales alcalinotérreos (sales de magnesio, calcio), sales de amina (sales de etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetaamino).

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo las sales
35 farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros de los

mismos, y las realizaciones preferidas relacionadas con ello empleadas en las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención, pueden prepararse con facilidad según las enseñanzas de las patentes de EE.UU. Nos. 5401772, 5569674 y 5654468 antes citadas.

5 Un aspecto de la presente invención está dirigido a métodos de tratamiento de la obesidad en un animal, incluyendo un ser humano o un animal de compañía, que comprende administrar a un animal necesitado de tal tratamiento una
10 cantidad para el tratamiento de la obesidad de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo.

 Al tratar la obesidad se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del
15 mismo, se administra a un animal, incluyendo un ser humano o un animal de compañía, o bien oral, parenteral o transdérmicamente. Normalmente se prefiere la administración por la vía oral, por ser más conveniente y evitar el posible dolor e irritación de la inyección. No obstante, en el caso de que el
20 sujeto no pueda ingerir la medicación o la absorción siguiente a la administración oral resulte perjudicada, por ejemplo por enfermedad u otra anomalía, es esencial que el compuesto sea administrado por vía parenteral o transdérmicamente.

 Por cualquier vía de administración, la dosis del
25 compuesto de fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, está en el intervalo de desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 mg/kg de peso del sujeto por día, de preferencia aproximadamente 0,3 a aproximadamente 50 mg/kg de peso del sujeto por día y lo
30 más preferible, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso del sujeto por día, administrada preferiblemente de una sola vez o en forma de dosis divididas.

 En un aspecto preferido de los métodos de esta invención, el compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[3,5-dimetil-
35 4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico (CGS-23425) o

una de sus sales farmacéuticamente aceptable; el ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo (CGS-26214) o un racemato o un
5 enantiómero del mismo, o el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo.

La presente invención está dirigida también a métodos de
10 tratamiento de la obesidad en animales, que comprende administrar a un animal, incluyendo un ser humano o un animal de compañía necesitado de tal tratamiento, cantidades para el tratamiento de la obesidad de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
15 aceptable, racemato o enantiómero del mismo, y un agente anorético.

La administración del compuesto de fórmula (I) y el agente anorético, según esta invención, puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, prefiriéndose en general el método
20 simultáneo. Para la administración secuencial, el compuesto de fórmula (I) y el agente anorético pueden administrarse en cualquier orden. Se prefiere, en general, que tal administración sea oral. Aún es más preferido que la administración sea oral y simultánea. No obstante, si el sujeto que está siendo
25 tratado es incapaz de ingerir, o la absorción oral está perjudicada de otro modo o es indeseable, es apropiada la administración por vía parenteral o transdérmica. Cuando el compuesto de fórmula (I) y el agente anorético se administran secuencialmente, la administración de cada uno de ellos puede
30 ser por el mismo método o por métodos diferentes.

En un aspecto preferido de los métodos de esta invención, el agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista del Neuropéptido Y (denominado en
35 lo sucesivo "NPY"), un agonista de la colecistoquinina-A

(denominada en lo sucesivo "CCK-A"), un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpaticomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista, o mimético, del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista del receptor canabinoide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de la hormona de concentración de la melanina, la proteína OB (denominada en lo sucesivo "leptina"), un análogo de leptina, un antagonista de galanina y un antagonista del receptor de orexina. Tales clases de agentes anoréticos son, o pueden ser, bien conocidos de los expertos en la técnica.

Todavía en otro aspecto preferido de los métodos de esta invención, el compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico (CGS-23425) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; el ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo (CGS-26214) o un racemato o un enantiómero del mismo, o el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, y el agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de un agonista de CCK-A, leptina, un análogo de leptina y un antagonista de galanina.

En un aspecto especialmente preferido de los métodos de la presente invención, el agente anorético es la fentermina, el inhibidor de la reabsorción de monoaminas es la sibutramina, el agente serotoninérgico es la dexfenfluramina o fenfluramina y el agonista de la dopamina es la bromocriptina.

El agente anorético preferido, fentermina, puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 2.408.345, cuya descripción se incorpora en esta memoria por referencia.

El inhibidor de la reabsorción de monoaminas, sibutrami-

na, puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 4.929.629, cuya descripción se incorpora en esta memoria por referencia.

Los agentes serotoninérgicos preferidos, fenfluramina y dexfenfluramina, pueden prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 3.198.834, cuya descripción se incorpo-
5 ra en esta memoria por referencia.

El agonista de dopamina preferido, bromocriptina, puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 3.752.814 y 3.752.888, cuyas descripciones se incorporan en
10 esta memoria por referencia.

Al tratar la obesidad, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando la combinación de la presente invención, es decir, un compuesto de la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o
15 enantiómero del mismo, junto con un agente anorético, se administra a un animal, incluyendo un ser humano o un animal de compañía, tanto oral, como parenteral o transdérmicamente. La administración por la vía oral es preferida, normalmente, por ser más conveniente y evitar el posible dolor e irrita-
20 ción de la inyección. Sin embargo, en los casos en que el sujeto no pueda ingerir la medicación o esté perjudicada la absorción que sigue a la administración por vía oral, por ejemplo por enfermedad u otra anomalía, es esencial que el fármaco sea administrado parenteral o transdérmicamente.

Por cualquier vía de administración, la dosis del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, está en el intervalo de desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 mg/kg de peso del sujeto por día, preferiblemente desde aproximadamen-
25 te 0,3 a aproximadamente 50 mg/kg de peso del sujeto por día, y lo más preferible, desde aproximadamente 1 a aproximadamen-
30 te 10 mg/kg de peso del sujeto por día, administrada preferiblemente de una sola vez o en forma de dosis dividida.

La dosis del agente anorético está generalmente en el
35 intervalo de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50

mg/kg de peso del sujeto, por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso del sujeto, por día, administrada de una sola vez o en forma de dosis dividida.

Cuando el agente anorético es la fentermina, la dosis de
5 fentermina es desde aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso del sujeto, por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso del sujeto, por día.

Cuando el agente anorético es la sibutramina, el
intervalo de dosis es desde aproximadamente 0,01 a aproxima-
10 damente 30 mg/kg de peso del sujeto, por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso del sujeto, por día.

Cuando el agente anorético es la dexfenfluramina o
fenfluramina, el intervalo de dosis es desde aproximadamente
15 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso del sujeto, por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso del sujeto, por día.

Cuando el agente anorético es la bromocriptina, el
intervalo de dosis es desde aproximadamente 0,01 a aproxima-
20 damente 10 mg/kg de peso del sujeto, por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso del sujeto, por día.

Se apreciará que al tratar un animal según los métodos
de la presente invención, la vía real preferida de adminis-
25 tración y la dosis óptima utilizada serán realizadas según el sólido criterio profesional de la persona responsable del tratamiento y pueden variar según la gravedad del estado tratado, la vía de administración pretendida y las caracte-
rísticas del paciente tales como la edad, el peso, velocidad
30 de excreción, medicaciones administradas simultáneamente y el estado físico general del sujeto. Normalmente, la dosis óptima para el sujeto que está siendo tratado se determinará administrando inicialmente, en general, dosis menores y modificando incrementalmente después el régimen, si es
35 necesario, para determinar la dosis más adecuada. Esta puede

78
78
variar según el compuesto particular empleado y la naturaleza del sujeto que está siendo tratado.

Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos, y sus combinaciones con agentes anoréticos, se administran preferiblemente en forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, racematos y enantiómeros de los mismos, y sus combinaciones con agentes anoréticos, pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma farmacéutica convencional oral, parenteral o transdérmica.

Los excipientes adecuados, farmacéuticamente aceptables, incluyen cargas sólidas o diluyentes y soluciones estériles acuosas u orgánicas. Los compuestos activos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la dosis deseada en el intervalo descrito anteriormente. Así pues, para administración oral, los compuestos pueden mezclarse con un excipiente o diluyente adecuado, sólido o líquido, para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y semejantes. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, componentes adicionales tales como aromatizantes, edulcorantes, excipientes y semejantes.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y semejantes pueden contener también un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente de desintegración tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes tales

como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de administración. Por ejemplo, los comprimidos pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas, también, parenteralmente. Para la administración parenteral las composiciones farmacéuticas pueden combinarse con medios estériles acuosos u orgánicos, para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las soluciones o suspensiones de estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden ser preparadas también en aceite de sésamo o aceite de cacahuete, etanol, agua, un poliol (por ejemplo, glicerina, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas adecuadas, aceites vegetales, N-metilglucamina, polivinilpirrolidona y sus mezclas en aceites así como también soluciones acuosas de sales hidrosolubles de los compuestos, farmacéuticamente aceptables. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un agente conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Las soluciones inyectables preparadas de este modo pueden administrarse luego por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, siendo la administración intramuscular la vía parenteral preferida en el hombre.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación de soluciones o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la forma farmacéutica ha de ser estéril y debe ser fluida en el grado de que exista aptitud para administración con facilidad por medio de una jeringuilla. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la

acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas también transdérmicamente. Las formulaciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad para el
5 tratamiento de la obesidad de un compuesto o composición farmacéutica de la invención con un excipiente transdérmico adecuado. Los excipientes transdérmicos adecuados incluyen disolventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para promover y ayudar al paso a través de la piel del sujeto que
10 está siendo tratado. Característicamente, los dispositivos transdérmicos comprenden la forma de un vendaje que tiene un miembro de apoyo, un depósito que contiene el compuesto, opcionalmente con excipientes, opcionalmente una barrera que regula la velocidad para aportar el compuesto a la piel del
15 sujeto que está siendo tratado con una velocidad regulada y determinada previamente, a lo largo de un período de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel del sujeto que está siendo tratado.

Se conocen métodos de preparación de las diversas
20 composiciones farmacéuticas con la cantidad deseada de un ingrediente o ingredientes activos, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15ª Edición (1975).

25 Como consecuencia de sus acciones termógenas, los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención también poseen utilidad para el tratamiento de la obesidad en animales de compañía, preferiblemente perros y gatos. La administración de las composiciones farmacéuticas
30 de esta invención puede efectuarse por vía oral, parenteral o transdérmica. Una cantidad de una composición farmacéutica de la invención se administra de tal modo que se recibe una dosis eficaz, normalmente una dosis diaria, como se ha indicado anteriormente en esta memoria.

35 Convenientemente, los medicamentos pueden ser transpor-

tados en el agua de bebida de tal modo que se ingiera una dosis terapéutica de los agentes con el suministro diario de agua. Los agentes pueden ser dosificados directamente en el agua de bebida, preferiblemente en la forma de un concentrado líquido, soluble en agua, tal como una solución acuosa de una sal hidrosoluble.

Para los fines de conveniencia alternativa, los ingredientes activos también pueden ser añadidos directamente al pienso de los animales de compañía, tal cual, o en la forma de un suplemento del pienso de los animales, al que se denomina una premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del agente terapéutico en un excipiente, es más comúnmente empleado para la inclusión del agente en el pienso. Los excipientes adecuados son líquidos o sólidos, según se desee, tales como agua, harinas diversas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza, harina de zuro, y harina de maíz, melazas, urea, harina de huesos y diversas mezclas minerales. Un excipiente especialmente eficaz es el propio pienso del animal respectivo, es decir, una pequeña porción de tal pienso. El excipiente facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el pienso terminado con el que se interpone la premezcla. Es importante que los compuestos sean mezclados a fondo en la premezcla y, seguidamente, en el pienso. A este respecto, los agentes pueden dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, y semejantes, o en un disolvente orgánico volátil, y luego mezclarse con el excipiente. Se apreciará que las proporciones de materiales activos en el concentrado son capaces de amplias variaciones ya que la cantidad de agente en el pienso terminado puede ajustarse mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso, hasta obtener el nivel deseado de los agentes terapéuticos.

Los concentrados de alta potencia pueden mezclarse por el fabricante del pienso con un excipiente proteínico tal

como harina de aceite de soja y otras harinas, según se ha descrito anteriormente, para producir suplementos concentrados adecuados para la alimentación directa de animales. En tales casos, se permite que los animales consuman la dieta habitual. Alternativamente, tales suplementos concentrados
5 pueden añadirse directamente al pienso para producir un pienso terminado, equilibrado desde el punto de vista nutricional, conteniendo un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. Las mezclas se combinan a fondo mediante procedimientos estándar, tales como mezcladores de
10 bolsas gemelas, para asegurar homogeneidad. Si el suplemento se emplea como revestimiento en la parte superior del pienso, esto asimismo ayuda a asegurar la uniformidad de distribución del ingrediente activo a través de la parte superior del pienso revestido.

15 Para usos veterinarios, pueden emplearse convenientemente también formulaciones tanto en forma de pasta como de pelet. Las formulaciones de pastas pueden prepararse fácilmente dispersando los compuestos activos en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete,
20 aceite de sésamo, aceite de maíz y semejante. Similarmente, pelets que contienen una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con un diluyente adecuado tal como carbowax, cera carnauba, y semejantes, y puede emplearse
25 un lubricante tal como estearato de magnesio o de calcio, para mejorar el proceso de peletización.

Dado que la presente invención se refiere al tratamiento de la obesidad con una combinación de ingredientes activos que pueden ser administrados por separado, la invención se
30 refiere también a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche (kit). Un estuche según esta invención, comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: una primera forma unitaria de administración que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuti-
35 camente aceptable, racemato o enantiómero del mismo y un

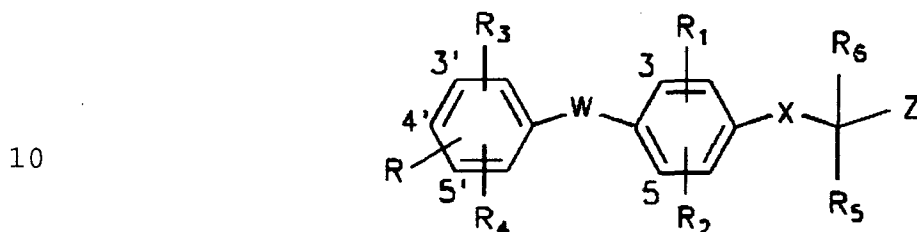
-28-

que la actividad ambulatoria excede de 100 cuentas.

Cuando se evalúa en el procedimiento experimental descrito en esta memoria utilizando ratas Zucker, gruesas, el compuesto N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo (CGS-26214) 5 estimuló el consumo de oxígeno en 14 a 31% a dosis de 0,005 a 0,3 mg/kg de peso y el compuesto ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico (CGS-23425) estimuló el consumo de oxígeno en 27% a una dosis de 1,0 mg/kg de peso.

REIVINDICACIONES

1.- Un método de tratamiento de la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal necesitado de tal tratamiento una cantidad para tratamiento de la obesidad de un compuesto de la fórmula:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

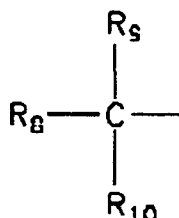
R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;

R₁ y R₂ son, independientemente, trifluorometilo o alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcanoilo inferior, arilo, hidroxí-alquilo inferior, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o

R₃ es el radical

25



30

en el que

R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior; o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que

35

están unidos forman un grupo carbonilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

R_5 y R_6 son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R_5 y R_6 , tomados junto con el átomo de carbono al que están

5 unidos forman un grupo carbonilo;

X es O, S o $-NR_7$;

R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

W es O o S, y

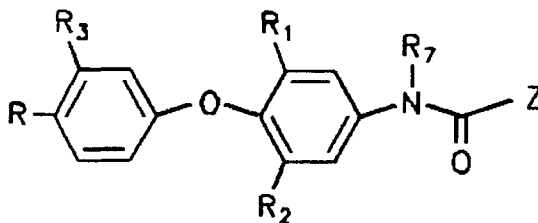
10 Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

2.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R está situado en la posición 4', R_1 y R_2 están situados 15 en las posiciones 3 y 5 y R_3 y R_4 están situados en las posiciones 3' y 5'.

3.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la 20 que X es O o $-NR_7$; W es O; R_4 es hidrógeno y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster farmacéuticamente aceptable.

4.- Un método según la reivindicación 1, que comprende administrar un compuesto de la fórmula

25



30

(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

35 R es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado;

hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo o un racemato o enantiómero del mismo.

20.- Un método según la reivindicación 16, que comprende administrar el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo,

21.- Un método según la reivindicación 16, en el que dicho agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista del NPY, un agonista de la CCK-A, un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpaticomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista del receptor canabinoide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de la hormona de concentración de la melanina, leptina, un análogo de leptina, un antagonista de la galanina y un antagonista del receptor de la orexina.

22.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es un agonista de la CCK-A.

23.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es leptina o un análogo de leptina.

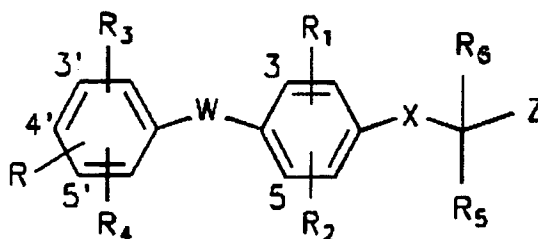
24.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es un antagonista de la galanina.

25.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente anorético es la fentermina.

26.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho inhibidor de la reabsorción de monoaminas es la sibutramina.

27.- Un método según la reivindicación 21, en el que dicho agente serotoninérgico es dexfenfluramina o fenfluramina.

28.- Una composición farmacéutica que comprende cantidades de un compuesto de la fórmula



(I)

5

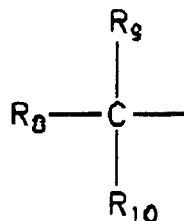
o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

10 R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;
 R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo
 15 inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o

R₃ es el radical

20



en el que

25 R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

R₉ es hidroxí o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior;
 o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

30 R₄ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo infe-
rrior;

R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior
 o R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

35 X es O, S o -NR₇;

-37-

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;

W es O o S; y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable, y un agente anorético.

- 5 29.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 28, que comprende además un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30.- Un método de tratamiento de la obesidad en un animal necesitado de tal tratamiento, cuyo método comprende
10 administrar a dicho animal una cantidad para tratamiento de la obesidad de una composición según la reivindicación 28.

31.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[3,5-dimetil-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus
15 sales farmacéuticamente aceptable.

32.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[3,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-3'-isopropilfenoxi)fenil]oxámico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 33.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es el N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxamato de etilo o un racemato o un enantiómero del mismo.

34.- Un método según la reivindicación 30, en el que
25 dicho compuesto de fórmula (I) es el ácido N-[4-[3'-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-4'-hidroxifenoxi]-3,5-dimetilfenil]oxámico o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo.

35 35.- Un método según la reivindicación 30, en el que dicho agente anorético se selecciona entre el grupo que consta de fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista del NPY, un agonista de la CCK-A, un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpaticomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la

hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista del receptor canabinoide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de la hormona de concentración de melanina, leptina, un análogo de leptina, un antagonista de la galanina y un antagonista del receptor de la orexina.

36.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es un antagonista de la CCK-A.

37.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es leptina o un análogo de leptina.

38.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es un antagonista de la galanina.

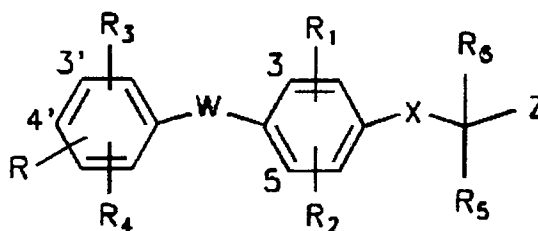
39.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente anorético es la fentermina.

40.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho inhibidor de la reabsorción de monoaminas es la sibutramina.

41.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agente serotoninérgico es dexfenfluramina o fenfluramina.

42.- Un método según la reivindicación 35, en el que dicho agonista de la dopamina es la bromocriptina.

43.- Un estuche (kit) que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

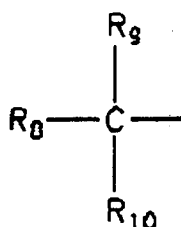
R es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado;

R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o

alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o

5 R₃ es el radical



10

en el que

R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

15 R₉ es hidroxilo o aciloxi; R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior; o R₉ y R₁₀ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

20 R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

X es O, S o -NR₇;

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;

25 W es O o S; y

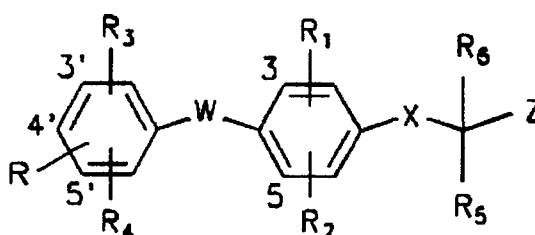
Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptables,

y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma unitaria de administración, una cantidad de

30 un agente anorético y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma unitaria de administración, y un recipiente.

RESUMEN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a métodos útiles en el tratamiento de la obesidad, cuyos métodos comprenden administrar a un animal, incluyendo el hombre o un animal de compañía, necesitado de tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula estructural



(I)

o una sal, farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que

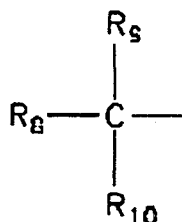
R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado;

R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico,

arilhidroximetilo carbocíclico; o

R₃ es el radical



en el que

R₈ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o cicloalquil-alquilo inferior;

100
101
102

R_9 es hidroxilo o aciloxi; R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior; o R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior;

- 5 R_5 y R_6 son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R_5 y R_6 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

X es O, S o $-NR_7$;

R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

- 10 W es O o S; y

Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

- La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y métodos de utilización de los compuestos de
15 fórmula estructural (I), o las sales farmacéuticamente aceptable, racematos y enantiómeros de los mismos, en combinación con un agente anorético, para el tratamiento de la obesidad.

Se separaron los folios 103 y 104
correspondientes a la tarjeta para
el archivo temático y a la tarjeta para
el archivo de propietario.

del 202010

Mayo 26/00

501/101

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

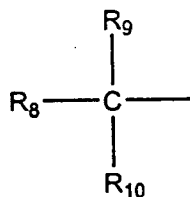
- | | |
|--------------------------------------|---|
| (21) No. SOLICITUD: 00-14834 | (51) INT. CL. A61K 31/24 |
| (22) FECHA DE PRESENTACION: 00-03-01 | (71) SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC. |
| (30) PRIORIDAD: si | |
| (31) No. DE SOLICITUD: 60/122,015 | (72) INVENTOR/ES: PETER CORNELIUS, DIANE MARIE, HARGROVE, BRADLEY PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK. |
| (32) FECHA DE PRESENTACION: 01-03-99 | |
| (33) PAIS: US | (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE |

(54) TITULO: AGENTES TIROMIMETICOS ANTIOBESIDAD.

(57) RESUMEN:

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a métodos útiles en el tratamiento de la obesidad, cuyos métodos comprenden administrar a un animal, incluyendo el hombre o un animal de compañía, necesitado de tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula estructural:

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o enantiómero del mismo, en la que R es hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado; R₁ y R₂ son, independientemente, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior; R₃ es halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, arilmetilo carbocíclico, aroilo carbocíclico, arilhidroximetilo carbocíclico; o R₃ es el radical



en el que R_8 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, arilalquilo inferior o cicloalquilalquilo inferior; R_9 es hidróxi o aciloxi; R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior; o R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo; R_4 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior; R_5 y R_6 son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior o R_5 y R_6 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo; X es O, S o $-NR_7$; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; W es O o S, y Z es carboxilo o carboxilo derivatizado como un éster o una amida farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y métodos de utilización de los compuestos de fórmula estructural (I), o las sales farmacéuticamente aceptable, racematos y enantiómeros de los mismos, en combinación con un agente anorético, para el tratamiento de la obesidad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014834 00000000 Folios: 106
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:07:19
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES


stria y Comercio
RINTENDENCIA
57

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción ☐
- Reivindicaciones ☐
- Resumen ☐
- Comprobante de Pago ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
 2000-03-02

EXPEDIENTE 0-014834

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|-----------------|---------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [x] | NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------|---------------|--|
| SI [x] | NO [] | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [x] | NO [] | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 2 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-14834

Concepto Técnico no 769 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/24

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| ✓ SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| ✓ SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Mayo 26/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

106
H0

372
2000-05-26

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 769

EXPEDIENTE Nº 0-14834

IPCA61K 31/24

- * Debe tenerse en cuenta que el título de la solicitud debe estar de acuerdo con el capítulo descriptivo y el capítulo reivindicatorio y teniendo en cuenta que lo que se desea proteger no son compuestos químicos, sino una composición, el título de la solicitud debe modificarse. Además, debe tenerse en cuenta que con el fin de que el título cumpla con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención, en este debe aparecer el nombre químico de los compuestos a los cuales se hace referencia.

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger una composición, esta debe encontrarse bien definida, de forma tal que se pueda precisar claramente la composición a la cual se hace referencia. Por este motivo, las reivindicaciones 28 y 29 deben corregirse de forma tal que en ella se especifique claramente cada uno de los componentes utilizados y las cantidades a las cuales se encuentran dichos componentes en la composición de la invención.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo es inferior, debe especificarse claramente el número de carbonos que se tienen en cuenta para clasificar dicho grupo como tal; ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 28 se establece "alquilo inferior", no se conoce claramente el número de carbonos que tienen el grupo alquilo. Esto con el fin de poder delimitar y precisar el alcance de la invención.

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un estuche (kit), este debe estar definido y caracterizado como tal y no por los componentes que hacen parte de él. Además, debe tenerse en cuenta que el kit como tal, técnicamente no conserva unidad de invención con el resto de reivindicaciones. Por este motivo, la reivindicación 43 debe corregirse.

- * Al corregir el título de la solicitud, debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

En el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático debe aparecer la estructura del compuesto de fórmula (I).

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 26 de mayo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

EXPEDIENTE 0-014834

AUTO 0605

430

2000-06-08

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

08 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 08 JUN 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA