

Q.F.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PCT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-65292

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE 5, 6-DIARIL-PIRAZINA-2-AMIDA COMO ANTAGONISTAS CB₁

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/495.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE. SUECIA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 09/07/2004

202099



1.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 040532 000000 Folios: 83
Fecha (MM): 2004-07-09 16:06:44
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2	Nombre: ASTRAZENECA AB		IDENTIFICACION
SOLICITANTE (71)	Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia		C.C. ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio: Suecia		C.E. ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución: Suecia		Cual _____
	Teléfono: _____ Fax: _____		Número _____
	E-mail: _____		
3	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE		IDENTIFICACION
REPRESENTANTE O APODERADO	Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9		C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700		C.E. ☐ Otro ☐
	E-mail: _____		Cual _____
			Número <u>170.322 TP 1003</u>
4	Nombre: Anna Ingrid Kristina Berggren, Stig Jonas Bostrom, Stig Thomas Elebring, Peter Greasley, Emma Terricabra, Johan Michael Wisternann		
INVENTOR (ES) (72)	Dirección: Molndal, S-431 83, Suecia; Molndal, S-431 83, Suecia; Molndal, S-431 83, Suecia; Molndal, S-431 83, Suecia; Molndal, S-431 83, Suecia; Molndal, S-431 83, Suecia (Respectivamente)		
	Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB02/05742</u>		Fecha <u>18-12-2002</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 03/051851 A1</u>		Fecha <u>26-06-2003</u>	
7 Título (54): <u>DERIVADOS DE 5, 6-DIARIL-PIRAZINA-2-AMIDA COMO ANTAGONISTAS CB₁</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61 K31/495</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>SE</u>	<u>19-12-2001</u>	<u>0104330-6</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04-39.540</u> Fecha <u>08-07-2004</u>			

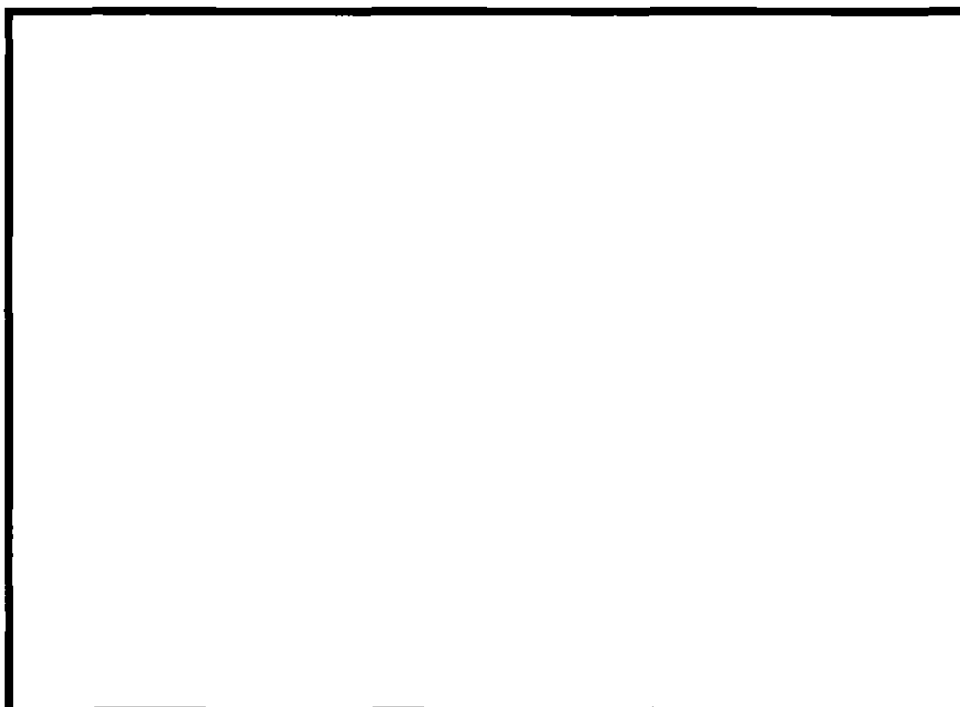
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, el fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arie final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: BAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA: [Signature]

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

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

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04065292 00000000 Folios: 43
Fecha (OND): 2004-07-09 16:06:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 39,540
FECHA : MAYO 17 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	21740989	17/05/2004	22,697,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 June 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/051851 A1(51) International Patent Classification: C07D 241/24,
A61K 31/495, A61P 25/18

(21) International Application Number: PCT/GB02/05742

(23) International Filing Date:
18 December 2002 (18.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0104330-6 19 December 2001 (19.12.2001) SE

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

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

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): BERGGREN, Anna, Ingrid, Kristina [SE/SE]; Molndal, S-431 83 (SE). BOSTROM, Stig, Jonas [SE/SE]; Molndal, S-431 83 (SE). ELEBRING, Stig, Thomas [SE/SE]; Molndal,

S-431 83 (SE). GREASLEY, Peter [GB/SE]; Molndal, S-431 83 (SE). TERNICABRA, Emma [SE/SE]; Molndal, S-431 83 (SE). WILSTERMANN, Johan, Michael [SE/SE]; Molndal, S-431 83 (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA: Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

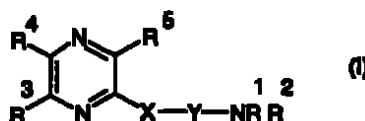
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: 5, 6-DIARYL-PYRAZINE-2-AMIDE DERIVATIVES AS CB1 ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in which R^1 and R^2 independently represent: a C_{1-6} alkyl group; an optionally substituted (amino) C_{1-6} alkyl group; an optionally substituted non-aromatic C_{3-10} carbocyclic group; a $(C_{3-10}$ cycloalkyl) C_{1-6} alkyl group; a group $-(CH_2)_r(phenyl)_s$, in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by Z ; naphthyl; anthracenyl; an optionally substituted saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following: oxygen, sulphur or an additional nitrogen; 1-adamantylmethyl; a group $-(CH_2)_t$ Het in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted and Het represents an optionally substituted aromatic heterocycle; or R^1 represents H and R^2 is as defined above; or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated optionally substituted 5 to 8 membered heterocyclic group as defined above; X is CO or SO_2 ; Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-6} alkyl group; R^3 and R^4 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl substituted by Z ; Z represents a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C_{1-6} alkylamino, mono or di C_{1-6} alkylamido, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-6} alkyl carbamoyl, sulphonyl and acetyl; and R^5 is H, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxy C_{1-6} alkyl group, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-6} alkylcarbamoyl, acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula $-CONHNH-R^6$, with the proviso; and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, in methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.



— before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

5, 6-DIARYL-PYRAZINE-2-AMIDE DERIVATIVES AS CBI ANTAGONISTS

Field of invention

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

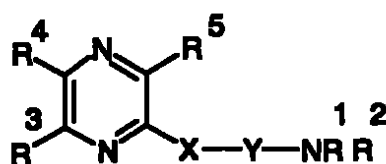
10 Background of the invention

- It is known that certain CB₁ modulators (known as antagonists or inverse agonists) are useful in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders (WO01/70700 and EP 656354). However, there is a need for CB₁ modulators with improved
15 physicochemical properties and/or DMPK properties and/or pharmacodynamic properties.

- Pyrazinecarboxamides are reported to possess antithrombotic properties (WO 92/ 02513). The compounds disclosed in this document are disclaimed from the compound claims of the present invention. 5,6-Diphenyl-2-pyrazinecarboxylic acid is disclosed in CH 458 361.
20

Description of the invention

- The invention relates to compounds of the general formula (I)
25



I

and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent :

a C_{1-4} alkyl group;

5 an (amino) C_{1-4} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups;

an optionally substituted non-aromatic C_{3-15} carbocyclic group;

a $(C_{3-12}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkyl- group;

a group $-(CH_2)_r(phenyl)_s$ in which r is 0,1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

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

naphthyl;

anthracenyl;

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

15 one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

1-adamantylmethyl;

a group $-(CH_2)_t$ Het in which t is 0,1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle

20 optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group or halo;

or R^1 represents H and R^2 is as defined above;

or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a

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

25 of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

X is CO or SO₂;

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

R^3 and R^4 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one, two or three groups represented by Z;

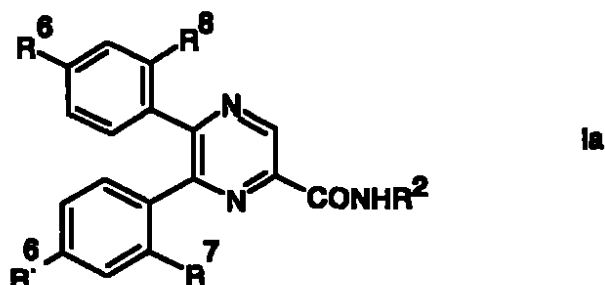
- 5 Z represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C_{1-3} alkylamino, mono or di C_{1-3} alkylamido, C_{1-3} alkylsulphonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkyl carbamoyl, sulphamoyl and acetyl; and
- 10 R^5 is H, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxy C_{1-3} alkyl group, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkylcarbamoyl, acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula $-\text{CONHN}^a\text{R}^b$ wherein R^a and R^b are as previously defined for R^1 and R^2 respectively;
- 15 with the proviso that when R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent 4-methylpiperazin-1-yl or R^1 represents H and R^2 represents methyl or 1-benzylpiperidin-4-yl; X is CO; Y is absent and R^5 is H; then R^3 and R^4 do not both represent 4-methoxyphenyl.
- 20 Further values of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 in compounds of formula I now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one group of compounds of formula I, R^1 represents H, R^2 represents cyclohexyl, X is
25 CO and Y is absent.

In a second group of compounds of formula I, R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent 1-piperidinyl.

30 In a third group of compounds of formula I, R^1 represents H and R^2 represents phenyl.

A fourth group of compounds of formula I is represented by formula Ia



and pharmaceutically acceptable salts, solvates and crystalline forms thereof, in which

R^2 represents cyclohexyl, 1-piperidinyl or phenyl ;

R^6 represents H, chloro, bromo, methyl or methoxy; and

when R^7 represents H, R^8 represents H or chloro; and

when R^7 represents chloro, R^8 represents H or chloro.

10

In a fifth group of compounds of formula I R^5 is H.

In a sixth group of compounds of formula I X is CO.

15

In a seventh group of compounds of formula I X is SO_2 .

In an eighth group of compounds of formula I Y is absent.

"Pharmaceutically acceptable salt", where such salts are possible, includes both

20

pharmaceutically acceptable acid and base addition salts. A suitable pharmaceutically

acceptable salt of a compound of Formula I is, for example, an acid-addition salt of a

compound of Formula I which is sufficiently basic, for example an acid-addition salt with

an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic,

citric or maleic acid; or, for example a salt of a compound of Formula I which is

25

sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a sodium,

calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

- 5 Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all stereo and optical isomers and racemates thereof as well as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, where such isomers and enantiomers exist, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof such as for instance hydrates. Isomers may be separated using conventional techniques, e.g.
- 10 chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not
- 15 cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention. All tautomers, where possible, are included within the scope of the invention.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended

20 claims.

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

25 isopropyl and tertiary butyl.

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

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

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

N-(1-piperidiny)-5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamide;

N-(1-piperidiny)-5,6-bis(4-bromophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-(1-piperidiny)-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

5 *N*-(1-piperidiny)-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-(1-piperidiny)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-(1-piperidiny)-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-cyclohexyl-5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamide;

N-cyclohexyl-5,6-bis(4-bromophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

10 *N*-cyclohexyl-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-cyclohexyl-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-cyclohexyl-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-cyclohexyl-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N,5,6-triphenyl-2-pyrazinecarboxamide;

15 *N*-phenyl-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-phenyl-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-phenyl-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-phenyl-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

N-(1-piperidiny)-5-(4-chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide; and

20 *N*-(1-piperidiny)-6-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

and where applicable, optical isomers, tautomers, stereoisomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, solvates and crystalline forms thereof.

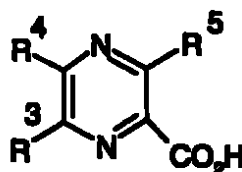
Methods of preparation

25

The compounds of the invention may be prepared as outlined below according to any of the following methods. However, the invention is not limited to these methods, the compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art.

30

Compounds of formula I in which X is CO may be prepared by reacting a compound of formula II



II

in which R^3 , R^4 and R^5 are as previously defined with an amine of formula III



in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of a coupling agent, for example a carbodiimide, eg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, and optionally in the presence of a catalyst, for example a basic catalyst, eg 4-dimethylamino-pyridine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

Compounds of formula I in which X is SO_2 may be prepared by reacting a compound of formula IV



IV

in which R^3 , R^4 and R^5 are as previously defined and A represents halo with an amine of formula IV



in an inert solvent, for example dichloromethane, and optionally in the presence of a catalyst, for example a basic catalyst, eg 4-dimethylamino-pyridine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

Compounds of formulae II, III, IV and V may be prepared as described in the Examples and by other methods known to those skilled in the art. Certain compounds of formulae II, III, IV and V are novel and are claimed as a further aspect of the present invention as
5 useful intermediates. Specifically claimed are compounds of formula II in which R³, R⁴ and R⁵ are as previously defined with the exception of 5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxylic acid and 5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxylic acid.

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using
10 conventional techniques.

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in different order, and/or the individual
15 reactions may be performed at different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

The expression "inert solvent" refers to a solvent which does not react with the starting
20 materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Pharmaceutical preparations

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

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

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

A compound of the invention may also be combined with other anti-obesity agents such as
10 Orlistat or a monoamine reuptake inhibitor, for example Sibutramine. Furthermore, a compound of the invention may also be combined with therapeutic agents that are useful in the treatment of disorders or conditions associated with obesity (such as type II diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic steatohepatic hepatitis, osteoarthritis and some cancers) and
15 psychiatric and neurological conditions.

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

Pharmacological properties

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

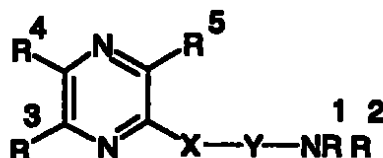
also potentially useful as agents in treatment of extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms. The compounds may also eliminate the increase in weight which normally accompanies the cessation of smoking.

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

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

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

opiates, etc) withdrawal symptoms comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I



I

5 and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group;

an (amino) C_{1-6} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more

10 C_{1-3} alkyl groups;

an optionally substituted non-aromatic C_{3-15} carbocyclic group;

a $(\text{C}_{3-12}\text{cycloalkyl})\text{C}_{1-3}$ alkyl- group;

a group $-(\text{CH}_2)_r(\text{phenyl})_s$ in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

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

15 represented by Z;

naphthyl;

anthracenyl;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic

20 group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

1-adamantylmethyl;

a group $-(\text{CH}_2)_t\text{Het}$ in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-3} alkyl group, a

25 C_{1-3} alkoxy group or halo;

or R^1 represents H and R^2 is as defined above;

or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

X is CO or SO_2 ;

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

R^3 and R^4 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one , two or three groups represented by Z;

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

R^5 is H, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxy C_{1-3} alkyl group, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkylcarbamoyl, acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula $-CONHNR^aR^b$ wherein R^a and R^b are as previously defined for R^1 and R^2 respectively;

to a patient in need thereof.

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

X
11**Examples****Abbreviations**

DCM - dichloromethane

5 DMF - dimethylformamide

DMAP - 4-dimethylaminopyridine

EDC - 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

TEA - triethylamine

TFA - trifluoroacetic acid

10 DMSO-dimethyl sulfoxide

DEA - Diethylamine

PCC - Pyridinium chlorochromate

DCM - Dichloromethane

15	t	triplet
	s	singlet
	d	doublet
	q	quartet
	qvint	quintet
20	m	multiplet
	br	broad
	bs	broad singlet
	dm	doublet of multiplet
	bt	broad triplet
25	dd	doublet of doublet

General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on either a Micromass ZQ single quadrupole or a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer both equipped with a pneumatically assisted electrospray interface (LC-MS). ¹H NMR measurements were performed on either a
30 Varian Mercury 300 or a Varian Inova 500, operating at ¹H frequencies of 300 and 500 MHz respectively. Chemical shifts are given in ppm with CDCl₃ as internal standard.

Purification was performed on a semipreparative HPLC with a mass triggered fraction collector, Shimadzu QP 8000 single quadrupole mass spectrometer equipped with 19 x 100 mm C8 column. The mobile phase used was, if nothing else is stated, acetonitrile and buffer (0.1 M NH₄Ac:acetonitrile 95:5).

- 5 For isolation of isomers, a Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.) column was used. Heptane:ethyl acetate:DEA 95:5:0.1 was used as mobile phase (1 ml/min). Fraction collection was guided using a UV-detector (330 nm).

10 Synthesis of intermediates

The following intermediates were not commercially available and therefore prepared as described in Preparation A, (Chem. Ber., 100, 1967, p. 555).

Preparation A

15 (a) 5,6-diphenyl-pyrazine-2-carboxylic acid

The monohydrochloride of 2,3-diaminopropionic acid (500 mg, 3.56 mmol) and benzil (890 mg, 4.23 mmol) were added to a solution of sodium hydroxide (677 mg, 16.93 mmol) in methanol (10 ml). An extra portion of methanol was added (5 ml) and the reaction mixture was refluxed for 20 minutes. The mixture was cooled to 25°C and air was bubbled through for 30 minutes. Hydrochloric acid (aq, 2 M) was added until the reaction mixture reached pH 2. The solution was extracted with diethyl ether. The combined diethyl ether phases were dried (MgSO₄), filtrated and evaporated under reduced pressure to give the crude product. MS *m/z* 277 (M+H)⁺. The crude product was used in steps described below without further purification.

25

(b) 5,6-Bis-(4-bromophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared essentially as described in Preparation A step (a), using monohydrochloride of 2,3-diaminopropionic acid (600 mg, 4.26 mmol) and 4,4'-dibromobenzil (1.745 g, 4.26 mmol, 90 %) as starting materials. The reaction mixture was refluxed for 2 hours and air was bubbled through for 1 hour. Hydrochloric acid (aq, 2 M)

30

3
12

was added until pH 2. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in water. The solution was extracted with diethyl ether, the combined diethyl ether phases were dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product (500 mg, 27%) was used in steps described below without further
5 purification. MS m/z 435, 437, 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(c) 5,6-Di-*p*-tolyl-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared as described in Preparation A step (a) using 4,4'-dimethylbenzil (848 mg, 3.56 mmol). The reaction mixture was however refluxed for 1
10 hour and air was bubbled through the reaction mixture for about 7 hours. The mixture was evaporated and the residue was dissolved in water. Hydrochloric acid (aq, 2 M) was added until pH 2 was reached. The solution was extracted with diethyl ether. The combined diethyl ether phases were dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product (918 mg, 85%) was used in steps described below without further
15 purification. MS m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(d) 5,6-Bis-(4-methoxyphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared as described in Preparation A step (c) using 4,4'-dimethoxybenzil (961 mg, 3.56 mmol) as starting material. The reaction mixture was
20 refluxed over night and air was bubbled through the mixture for 8 hours. The crude product (435 mg, 36%) was used in steps described below without further purification. MS m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(e) 5,6-Bis-(4-chlorophenyl) pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared as described in Preparation A step (c) using 4,4'-dichlorobenzil (993 mg, 3.56 mmol). Reflux for 1 hour gave directly the crude product
25 (923 mg, 75%) that was used in steps described below without further purification. MS m/z 343, 345, 347 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

30 (f) 5,6-Bis-(2-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared as described in Preparation A step (c) using 2,2'-dichlorobenzil (993 mg, 3.56 mmol). The crude product (895 mg, 73%) was used in steps described below without further purification. MS m/z 343, 345, 347 (M-H)⁺.

- 5 (h) 1-(4-Chlorophenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethane-1,2-dione
2-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone (2.7 g, 9.01 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (25 ml) and freshly made PCC (3.89 g, 18.02 mmol), pyridine (1.43 g, 18.02 mmol) and molecular sieves were added. The reaction mixture was refluxed under inert atmosphere overnight. The solution was cooled to 25 °C, filtered through Silica and
10 then solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product (1.9 g, 66%) was used directly in the next step. ¹H NMR (500 MHz) δ 7.97 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

- (i) 5-(4-Chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid and
15 6-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid
The title compounds were prepared as described in Preparation A step (a), using 1-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethane-1,2-dione (1.85 g; 5.90 mmol) from Preparation A step (g) and the monochloride of 2,3-diaminopropionic acid (0.61 g, 5.90 mmol) as starting materials. The mixture was refluxed for 30 minutes and then directly
20 worked-up. The crude product was allowed to stand over night to aromatise. Flash chromatography (SiO₂, DCM:methanol 10:1, 1% Acetic acid) gave the isomer mixture (0.2 g, 10%). MS m/z 377, 379, 381 (M-H)⁺.

Examples of the Invention

25

Example 1

N-(1-piperidinyl)-5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamide

- 5,6-Diphenyl-pyrazine-2-carboxylic acid (500 mg, 1.81 mmol) from Preparation A, step (a), was dissolved in DCM (4 ml) and DMF (150 µl). DMAP (22 mg, 0.18 mmol) and 1-aminopiperidine (218 mg, 2.17 mmol) were added and the solution was cooled to 0 °C. A
30 slurry of EDC (1.99 mmol, in 2mL DCM and 100 µl DMF) was added dropwise. The

X
13

reaction mixture was stirred at 25 °C. After 17 hours additional 1-aminopiperidine (40 mg, 0.40 mmol) and EDC (76 mg, 0.40 mmol) was added, and the mixture was stirred for an additional 3 hours. The crude was diluted with DCM (5ml) and washed with a saturated solution of NaHCO₃. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate:hexane 2:1) gave the subtitle compound (160 mg, 25%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50-7.29 (m, 10H), 2.94 (t, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.50 (m, 2H).

MS *m/z* 359 (M+H)⁺.

10

Example 2

N-(1-piperidinyl)- 5,6-bis(4-bromophenyl)-2-pyrazinecarboxamide

To 5,6-Bis-(4-bromophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (108 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (b), DMAP (0.025 mmol, in 500 µl DCM), 1-aminopiperidine (0.25 mmol, in 1100 µl DCM), EDC (0.27 mmol, in 1100 µl DCM and cooled to 8 °C) were added. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 20 h, then washed with saturated NaHCO₃ solution, dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Semipreparatory HPLC (0.01% TEA in the buffered phase) gave the subtitle compound (6.7 mg, 5.4%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 2.94 (t, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 515, 517, 519 (M+H)⁺.

Example 3

N-(1-piperidinyl)- 5,6-bis(4-methylphenyl)- 2-pyrazinecarboxamide

5,6-Di-*p*-tolyl-pyrazine-2-carboxylic acid (76 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (c), was used as described in Example 2 to give the title compound (27 mg, 28%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 2.92 (t, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 2H).

MS *m/z* 387 (M+H)⁺.

30

Example 4**N-(1-piperidinyl)-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(4-methoxyphenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (84 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (d), was used as described Example 2 to give the title compound (20 mg, 19%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (t, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H).

MS m/z 419 (M+H)⁺.

Example 5**N-(1-piperidinyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(4-chlorophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (86 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (e), was used as described in Example 2 to give the subtitle compound (16 mg, 15%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 8H), 2.94 (t, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H).

MS m/z 427, 429, 431 (M+H)⁺.

Example 6**N-(1-piperidinyl)-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(2-chlorophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (86 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (f), was used as described in Example 2 to give the subtitle compound (6 mg, 6%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.44-7.17 (d, 8H), 2.94-2.88 (t, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H).

MS m/z 427, 429, 431 (M+H)⁺.

Example 7**N-cyclohexyl-5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-diphenyl-pyrazine-2-carboxylic acid (70 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (a),

was reacted essentially as described in Example 2 but with cyclohexylamine (0.25 mmol,

✓
14

in 1 ml DCM), DMAP (0.025 mmol, in 0.5 ml DCM), EDC (0.28 mmol, in 1 ml DCM, and cooled to 8 °C) and DMF (100 µl). Semipreparatory HPLC (0.15% TFA/water:acetonitrile 95:5 instead of the buffer phase) gave the title compound (7 mg, 8%) after washing with Na₂CO₃ solution.

- 5 ¹H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.49-7.28 (m, 10H), 4.12-3.97 (m, 1H), 2.13-1.23 (m, 10H).
MS *m/z* 358 (M+H)⁺.

Example 8

- 10 *N*-cyclohexyl-5,6-bis(4-bromophenyl)-2-pyrazinecarboxamide
5,6-Bis-(4-bromophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (109 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (b), was used as described in Example 7. Semipreparatory HPLC (0.15 % TFA/water:acetonitrile 95:5 instead of the buffer phase) gave the title compound (7 mg, 8%) after washing with Na₂CO₃ solution.
15 ¹H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.11-3.96(m, 1H), 2.12-1.20 (m, 10H).
MS *m/z* 514, 516, 518 (M+H)⁺.

Example 9

- 20 *N*-cyclohexyl-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide
5,6-Di-*p*-tolyl-pyrazine-2-carboxylic acid (76 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (c), was used as described in Example 7. Semipreparatory HPLC (0.01% TEA in the buffer phase) gave the subtitle compound (4 mg, 4%).
 ¹H NMR (300 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (d, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.13 (d, 2H),
25 4.10-3.96 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.09-1.20 (m, 10H).
MS *m/z* 386 (M+H)⁺.

Example 10**N-cyclohexyl-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(4-methoxyphenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (76 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (d), was used essentially as described in Example 7 but the reaction mixture was first stirred overnight, then more cyclohexylamine (25 mg, 0.25 mmol) was added and the mixture was stirred for an additional two days prior to workup. Semipreparatory HPLC (0.15 % TFA in the buffered phase) gave the title compound (12 mg, 11%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.32 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.09-1.17 (m, 10H). MS m/z 418 (M+H)⁺.

Example 11**N-cyclohexyl-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (86 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (e), was used as described in Example 10 to give the title compound (7 mg, 8%) after washing with Na₂CO₃ solution.

¹H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 8H), 4.10-3.97 (m, 1H), 2.10-1.18 (m, 10H). MS m/z 426, 428, 430 (M+H)⁺.

Example 12**N-cyclohexyl-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(2-chlorophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (86 mg, 0.25 mmol) from preparation A step (f) was used as described in Example 10, to give the title compound (14 mg, 13%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.41-7.18 (m, 8H), 4.10-3.97 (m, 1H), 2.07-1.14 (m, 10H). MS m/z 426, 428, 430 (M+H)⁺.

15

Example 13**N,5,6-triphenyl-2-pyrazinecarboxamide**

To 5,6-Diphenyl-pyrazine-2-carboxylic acid (70 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (a), DMAP (0.025 mmol, in 0.5 ml DCM), aniline (0.25 mmol, in 1 ml DCM), EDC (0.28 mmol, in 1ml DCM, cooled to 8 °C) and DMF (100 µl) were added. The reaction mixture was stirred at 25 °C over night, then worked up as described in Example 2.

Semipreparatory HPLC (0.15 % TFA/water:acetonitrile 95:5 instead of the buffer phase) gave the title compound (27 mg, 30%) after washing with Na₂CO₃ solution.

¹H NMR (300 MHz) δ 9.75 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.55-7.32 (m, 12H), 7.20 (t, 1H).

MS *m/z* 352 (M+H)⁺.

Example 14**N-phenyl-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Di-*p*-tolyl-pyrazine-2-carboxylic acid (77 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (c), was used as described in Example 13 to give the subtitle compound (28 mg, 29%).

¹H NMR (500 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.47-7.43 (m, 6H), 7.25-7.17 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

MS *m/z* 380 (M+H)⁺.

Example 15**N-phenyl-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(4-methoxyphenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (85 mg, 0.25 mmol) from Preparation A step (d), was used as described in Example 13, to give the title compound (33 mg, 32%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.50 (d, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

MS *m/z* 412 (M+H)⁺.

Example 16**N-phenyl-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(4-chlorophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (87 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (e), was used as described in Example 13, to give the subtitle compound (6 mg, 6%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.48-7.35 (m, 10H), 7.21 (t, 1H).

MS *m/z* 420, 422, 424 (M+H)⁺.

Example 17**N-phenyl-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide**

5,6-Bis-(2-chlorophenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid (87 mg, 0.25 mmol) from Preparation A, step (f), was treated as described in Example 13, to give the title compound (27 mg, 25%).

¹H NMR (500 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.81(d, 2H), 7.46-7.22 (m, 11H).

MS *m/z* 420, 422, 424 (M+H)⁺.

Example 18**5-(4-Chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide and 6-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide**

The mixture of 5-(4-chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid and 6-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (78 mg, 0.205 mmol) from Preparation A step (i) and thionyl chloride (147 mg, 1.23 mmol) were refluxed in toluene (2ml) for 3 hours. The solvent and reagents were evaporated under reduced pressure and the intermediates were dissolved in DCM (1 ml). TEA (42 mg, 0.41 mmol) and 1-aminopiperidine (21 mg, 0.205 mmol) were dissolved in DCM (1ml) and added. The reaction mixture was stirred at 25 °C overnight and then evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, heptane:ethyl acetate 1:1) gave a mixture of the title compounds (45 mg, 47%, ratio of isomers 0.5:1). ¹H NMR (300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 7H), 3.02-2.84 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H) and

9.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 7H), 3.02-2.84 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H).

Example 18 (a)

5 *N*-(1-piperidinyl)-5-(4-chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide

The title compound was isolated from the mixture prepared in Example 18 (35 mg) by preparative chromatography (9 mg, 26%). ¹H NMR (300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46-7.24 (m, 7H), 2.89 (t, 4H), 1.78 (p, 4H), 1.52-1.40 (m, 2H).

10 Example 18 (b)

N-(1-piperidinyl)-6-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide

The title compound was isolated from the mixture prepared in Example 18 (35 mg) by preparative chromatography (11 mg, 31%). ¹H NMR (300 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 7H), 2.93 (t, 4H), 1.80 (p, 4H), 1.54-1.43 (m, 2H).

15

Pharmacological Activity

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

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

30 Activity is measured in the absence of all ligands (minimum activity) or in the presence of an EC80 concentration of CP55940 (maximum activity). These activities are set as 0% and 100% activity respectively. At various concentrations of novel ligand, activity is

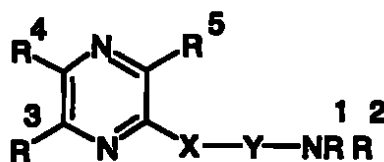
calculated as a percentage of the maximum activity and plotted. The data are fitted using the equation $y=A+(B-A)/(1+((C/x)^D))$ and the IC₅₀ value determined as the concentration required to give half maximal inhibition of GTPγS binding under the conditions used.

5

The compounds of the present invention are active at the CB1 receptor (IC₅₀ <1 micromolar). Most preferred compounds have IC₅₀ <200 nanomolar.

Claims

1. A compound of formula (I)



5 and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group;

10 an (amino) C_{1-6} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups;

an optionally substituted non-aromatic C_{3-15} carbocyclic group;

a $(C_{3-12}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkyl- group;

a group $-(CH_2)_r(phenyl)_s$ in which r is 0,1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

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

naphthyl;

anthracenyl;

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

1-adamantylmethyl;

a group $-(CH_2)_t Het$ in which t is 0,1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle

25 optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group or halo;

or R^1 represents H and R^2 is as defined above;

or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

5

X is CO or SO_2 ;

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

10 R^3 and R^4 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one , two or three groups represented by Z;

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

R^5 is H, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxy C_{1-3} alkyl group, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkylcarbamoyl,
20 acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula $-CONHN^aR^b$ wherein R^a and R^b are as previously defined for R^1 and R^2 respectively and;

with the proviso that when R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent 4-methylpiperazin-1-yl or R^1 represents H and R^2 represents methyl or
25 1-benzylpiperidin-4-yl; X is CO; Y is absent and R^5 is H; then R^3 and R^4 do not both represent 4-methoxyphenyl.

2. A compound according to claim 1 in which R^1 represents H, R^2 represents cyclohexyl, X is CO and Y is absent.

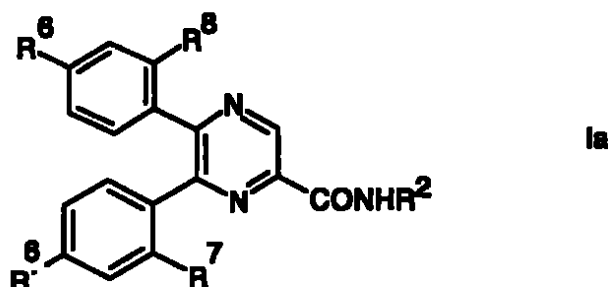
30

3. A compound according to claim 1 in which R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent 1-piperidinyl.

4. A compound according to claim 1 in which R^1 represents H and R^2 represents phenyl.

5

5. A compound according to claim 1 as represented by formula Ia



and pharmaceutically acceptable salts, solvates and crystalline forms thereof, in which

- 10 R^2 represents cyclohexyl, 1-piperidinyl or phenyl ;
 R^6 represents H, chloro, bromo, methyl or methoxy; and
 when R^7 represents H, R^8 represents H or chloro; and
 when R^7 represents chloro, R^8 represents H or chloro.

15 6. A compound according to any one of claims 1 to 4 in which R^3 is H.

7. A compound according to any one of claims 1 to 4 in which X is CO.

8. A compound according to any one of claims 1 to 4 in which X is SO_2 .

20

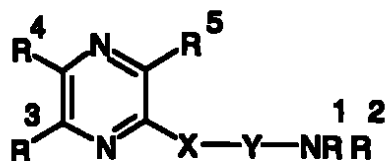
9. A compound according to any one of claims 1 to 4 in which Y is absent.

10. A compound selected from:

N-(1-piperidinyl)- 5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamide;

25 *N*-(1-piperidinyl)- 5,6-bis(4-bromophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;

- N*-(1-piperidiny)- 5,6-bis(4-methylphenyl)- 2-pyrazinecarboxamide;
N-(1-piperidiny)- 5,6-bis(4-methoxyphenyl)- 2-pyrazinecarboxamide;
N-(1-piperidiny)- 5,6-bis(4-chlorophenyl)- 2-pyrazinecarboxamide;
N-(1-piperidiny)- 5,6-bis(2-chlorophenyl)- 2-pyrazinecarboxamide;
5 *N*-cyclohexyl-5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamide;
N-cyclohexyl-5,6-bis(4-bromophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N-cyclohexyl-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N-cyclohexyl-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N-cyclohexyl-5,6-bis(4-chlorophenyl)- 2-pyrazinecarboxamide;
10 *N*-cyclohexyl-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N,5,6-triphenyl-2-pyrazinecarboxamide;
N-phenyl-5,6-bis(4-methylphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N-phenyl-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N-phenyl-5,6-bis(4-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
15 *N*-phenyl-5,6-bis(2-chlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
N-(1-piperidiny)- 5-(4-chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide; and
N-(1-piperidiny)- 6-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-2-pyrazinecarboxamide;
and where applicable, optical isomers, tautomers, stereoisomers and racemates thereof as
well as pharmaceutically acceptable salts, solvates and crystalline forms thereof.
- 20
11. A compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.
12. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, as defined in any
one of claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 25
13. Use of a compound of formula I



and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent :

5 a C_{1-4} alkyl group;

an (amino) C_{1-4} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups;

an optionally substituted non-aromatic C_{3-15} carbocyclic group;

a $(C_{3-12}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkyl- group;

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

naphthyl;

anthracenyl;

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

1-adamantylmethyl;

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

or R^1 represents H and R^2 is as defined above;

or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a

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

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

X is CO or SO₂ ;

5

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

R³ and R⁴ independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one , two or three groups represented by Z;

10

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

15

R⁵ is H, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxyC₁₋₃alkyl group, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkylcarbamoyl, acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula -CONHN^aR^b wherein R^a and R^b are as previously defined for R¹ and R² respectively;

20

in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders,

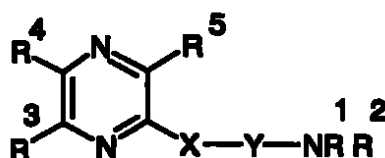
25

Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems, and extended abuse, addiction and/or relapse indications.

30

14. A method of treating obesity, psychiatric disorders, psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders,

memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy, and related conditions, neurological disorders, neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal system, and extended abuse, addiction and/or relapse indications, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I



I

and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group;

an (amino) C_{1-6} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more

C_{1-3} alkyl groups;

an optionally substituted non-aromatic C_{3-15} carbocyclic group;

a $(C_{3-12}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkyl- group;

a group $-(CH_2)_r(phenyl)_s$ in which r is 0,1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

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

represented by Z;

naphthyl;

anthracenyl;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic

group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

1-adamantylmethyl;

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

5 or R^1 represents H and R^2 is as defined above;

or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

10

X is CO or SO_2 ;

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

15 R^3 and R^4 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one, two or three groups represented by Z;

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

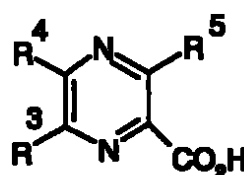
R^5 is H, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxy C_{1-3} alkyl group, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkylcarbamoyl,
25 acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula $-CONHN(R^a)(R^b)$ wherein R^a and R^b are as previously defined for R^1 and R^2 respectively;
to a patient in need thereof.

15. A compound as defined in any one of claims 1 to 10 for use in the treatment of obesity.

30

16. A process for the preparation of a compound of formula I comprising

a) reacting a compound of formula II



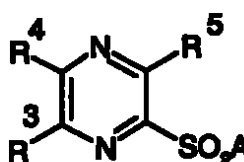
II

in which R^3 , R^4 and R^5 are as previously defined with an amine of formula III



in an inert solvent in the presence of a coupling agent and optionally in the presence of a catalyst at a temperature in the range of -25°C to 150°C to give a compound of formula I in which X is CO; or

b) reacting a compound of formula IV



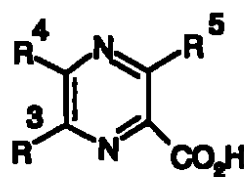
IV

in which R^3 , R^4 and R^5 are as previously defined and A represents halo with an amine of formula V



in an inert solvent and optionally in the presence of a catalyst at a temperature in the range of -25°C to 150°C to give a compound of formula I in which X is SO_2 .

17. A compound of formula II



II

in which R³, R⁴ and R⁵ are as previously defined with the exception of 5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxylic acid and 5,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrazinecarboxylic acid.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de junio de 2003 (26.06.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/051851 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 241/24.
A61K 31/495, A61P 25/18

Peter [GB/SE]; Molndal, S-431 83 (SE).
TERRICABRA, Emma [ES/SE]; Molndal, S-431 83
(SE). WILSTERMANN, Johan, Michael [SE/SE];
Molndal, S-431 83 (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB02/05742

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual
Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB)

(22) Fecha de Presentación Internacional:
18 de diciembre de 2002 (18.12.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0104330-6 19 de diciembre de 2001 (19.12.2001) SE

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

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

(84) Países designados (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eurasática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

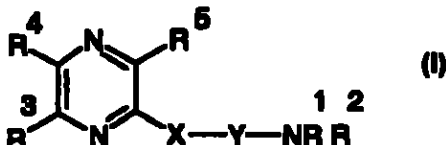
(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
BERGGREN, Anna, Ingrid, Kristina [SE/SE];
Molndal, S-431 83 (SE). BOSTROM, Stig, Jonas
[SE/SE]; Molndal, S-431 83 (SE). ELEBRING, Stig,
Thomas [SE/SE]; Molndal, S-431 83 (SE). GREASLEY,

Publicado:
— con informe internacional de búsqueda

[Continúa en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE 5, 6-DIARIL-PIRAZINA-2-AMIDA COMO ANTAGONISTAS CB₁



(57) Extracto: La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la cual R¹ y R² representan independientemente un grupo C₁₋₆alquilo; un grupo (amino)C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional; un grupo C₃₋₆carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional; un grupo (C₃₋₁₂cicloalquilo)C₁₋₃alquilo; un grupo -(CH₂)_r(fenil)_s en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0 de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por Z; naftilo; antracenilo; un grupo heterocíclico, de 5 a 8 miembros, saturado, sustituido de manera opcional, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; 1-adamantilmetilo; un grupo -(CH₂)_tHet en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alqueno se sustituye de manera opcional y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional; o R¹ representa H y R² es como se define más arriba; o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, sustituido de manera opcional, saturado, como se define más arriba; X es CO ó SO₂; Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C₁₋₃alquilo; R³ y R⁴ representan independientemente fenilo, tienilo o piridilo sustituido por Z; Z representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxy, hidrox, halo, trifluorometilo, trifluorometililo, trifluorometox, trifluorometilsulfonilo, nitró, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, mono o di C₁₋₃alquilamido, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carbox, clano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, sulfamilo y acetilo; y R⁵ es H, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoximetilo, trifluorometilo, un grupo hidroxyc₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carbox, clano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula -CONHN(R)⁶R⁷; con las salvedades; y procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y neurológicos, con métodos para su uso terapéutico y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

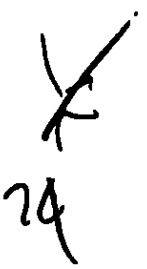
WO 03/051851 A1



— antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones

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

23



DERIVADOS DE 5, 6-DIARIL-PIRAZINA-2-AMIDA COMO ANTAGONISTAS CB₁

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos de pirazina carboxamida de fórmula I, con procesos para preparar tales compuestos, con su uso en el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos y neurológicos, con métodos para su uso terapéutico y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

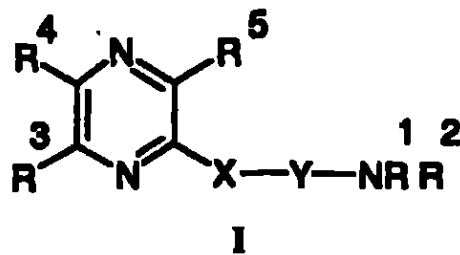
Antecedentes de la invención

Se sabe que ciertos moduladores CB₁ (conocidos como antagonistas o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos y neurológicos (WO01/70700 y EP 656354). Sin embargo, existe una necesidad de moduladores CB₁ con propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades DMPK y/o propiedades farmacodinámicas.

Se ha informado que las pirazinacarboxamidas poseen propiedades antitrombóticas (WO 92/ 02513). Los compuestos divulgados en este documento se excluyen de las reivindicaciones de compuestos de la presente invención. Ácido 5,6-difenil-2-pirazinacarboxílico se divulga en CH 458 361.

Descripción de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 y R^2 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo;

un grupo (amino) C_{1-4} alquilo en el cual el amino se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional;

un grupo (C_{3-12} cicloalquil) C_{1-3} alquilo;

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

naftilo;

antraceniilo;

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

1 -adamantilmetilo;

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

o R^1 representa H y R^2 es como se define más arriba;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno

~~3~~
26

y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

X es CO ó SO₂;

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

R³ y R⁴ independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye en forma opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

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

R⁵ es H, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoximetilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula - CONHNR^aR^b en donde R^a y R^b son como se definen previamente para R¹ y R² respectivamente;

con la salvedad que cuando R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan 4-metilpiperazin-1-ilo o R¹ representa H y R² representa metilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo; X es CO; Y está ausente y R⁵ es H; luego R³ y R⁴ no representan ambos 4-metoxifenilo.

Siguen ahora valores adicionales de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ en compuestos de fórmula I. Se entenderá que tales valores puede usarse donde sea apropiado

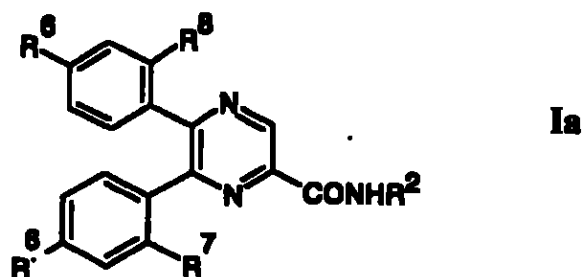
con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o a partir de este momento.

En un grupo de compuestos de fórmula I, R^1 representa H, R^2 representa ciclohexilo, X es CO y Y está ausente.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula I, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan 1-piperidinilo.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula I, R^1 representa H y R^2 representa fenilo.

Un cuarto grupo de compuestos de fórmula I se representa por fórmula Ia



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas de los mismos, en la cual

R^2 representa ciclohexilo, 1-piperidinilo o fenilo;

R^6 representa H, cloro, bromo, metilo o metoxi; y

cuando R^7 representa H, R^8 representa H o cloro; y

cuando R^7 representa cloro, R^8 representa H o cloro.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula I R^5 es H.

En un sexto grupo de compuestos de fórmula I X es CO.

En un séptimo grupo de compuestos de fórmula I X es SO_2 .

28

En un octavo grupo de compuestos de fórmula I Y está ausente.

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

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas, una fórmula química dada o nombre incluirá todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos de la misma, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, hidratos. Los isómeros pueden separarse empleando técnicas tradicionales, verbigracia, cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación del racemato por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación de mezclas isoméricas por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral a partir de materiales iniciales quirales bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros están contenidos en el ámbito de la

29

invención. Donde es posible, todos los tautómeros están incluidos en el ámbito de la invención.

Las siguientes definiciones se aplicarán a todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas.

A menos que se declare o indique lo contrario, el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado. Ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

A menos que se declare o indique lo contrario, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como se define más arriba.

A menos que se declare o indique lo contrario, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

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

- N*-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazinacarboxamida;
- N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazinacarboxamida;
- N*-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
- N*,5,6-trifenil-2-pirazinacarboxamida;

27
30

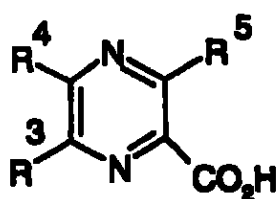
N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazinacarboxamida; y
N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazinacarboxamida;

y, donde sea aplicable, isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos de los mismos, así como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas de los mismos.

Métodos de preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe a continuación de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos. No obstante, la invención no se limita a estos métodos; los compuestos pueden prepararse también como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el arte previo.

Compuestos de fórmula I en el cual X es CO pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la cual R³, R⁴ y R⁵ son como se define previamente con una amina de fórmula III

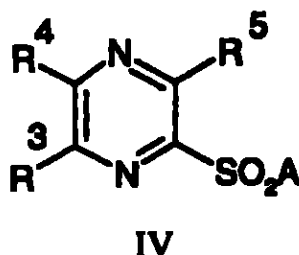


en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, en la presencia de un

31/2/03

agente de acoplamiento, por ejemplo una carbodimida, verbigracia 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y de manera opcional en la presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador básico, verbigracia 4-dimetilamino-piridina, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C.

Compuestos de fórmula I en el cual X es SO₂ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



en el cual R³, R⁴ y R⁵ son como se define previamente y A representa halo con una amina de fórmula V



en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, y de manera opcional en la presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador básico, verbigracia 4-dimetilamino-piridina, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C.

Compuestos de fórmulas II, III, IV y V pueden prepararse como se describe en los Ejemplos y por otros métodos conocidos por los expertos en el arte. Ciertos compuestos de fórmulas II, III, IV y V son novedosos y se reivindican como un aspecto adicional de la presente invención como intermedios útiles. Se reivindican específicamente compuestos de fórmula II en la cual R³, R⁴ y R⁵ son como se define previamente con la excepción del ácido 5,6-difenil-2-pirazinacarboxílico y el ácido 5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxílico.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción

empleando técnicas tradicionales.

Los expertos en el arte se darán cuenta de que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos del proceso individual, mencionados aquí más arriba en el texto, pueden llevarse a cabo en orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una etapa diferente en la ruta general (es decir, pueden efectuarse transformaciones químicas sobre diferentes intermedios a los asociados más arriba en el texto con una reacción particular).

La expresión "solvente inerte" se refiere a un solvente que no reacciona con los materiales iniciales, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente el rendimiento del producto deseado.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por las vías orales, parenterales, intravenosas, intramusculares, subcutáneas o en otras vías inyectables, vía bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, en una forma de administración farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente por tratar, así como de la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

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

Formulaciones orales particularmente preferidas son tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por los expertos en el arte para proporcionar dosis del compuesto activo en el rango de 0.5mg a 500mg por

33

ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

Un compuesto de la invención puede combinarse igualmente con otros agentes anti-obesidad tales como orlistat o un inhibidor de reabsorción de monoamina, por ejemplo sibutramina. Más aún, un compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones asociadas con la obesidad (tal como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión, cardiopatía isquémica, hepatitis esteatorreica no alcohólica, osteoartritis y algunos cánceres) y afecciones psiquiátricas y neurológicas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee igualmente una formulación farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de la invención, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en mezcla con auxiliares, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos (verbigracia, esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos son también potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia,

39

diarrea). Los compuestos son además potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, verbigracia, cuando se trata drogadicción (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o cuando se trata síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc). Los compuestos pueden eliminar igualmente el aumento de peso que por lo general acompaña el dejar de fumar.

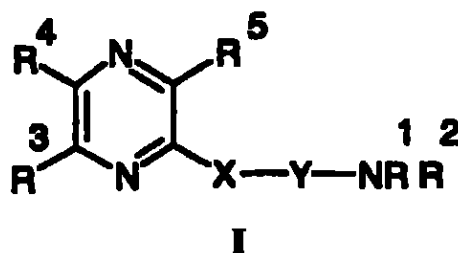
En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula I como se define previamente para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I (incluidos los compuestos de la salvedad) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos (verbigracia, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea) y abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, verbigracia, cuando se trata drogadicción (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o cuando se trata síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc).

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método de tratar la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresi'n, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos

35 10

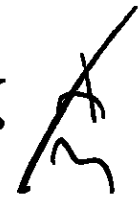
obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia y afecciones relacionadas, trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos (verbigracia, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea) y abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, verbigracia, cuando se trata drogadicción (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o cuando se trata síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc), que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I



y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 y R^2 independientemente representan:

- un grupo C_{1-6} alquilo;
- un grupo (amino) C_{1-4} alquilo en el cual el amino se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;
- un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional;
- un grupo (C_{3-12} cicloalquil) C_{1-3} alquilo;
- un grupo $-(CH_2)_r$ (fenil) $_s$ en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;
- naftilo;
- antracenilo;
- un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un

36 / 

nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo - (CH₂)_t Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C₁₋₃alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi o halo; o R¹ representa H y R² es como se define más arriba;

o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

X es CO ó SO₂;

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

R³ y R⁴ independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye en forma opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

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

R⁵ es H, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoximetilo, trifluorometilo, un

32 

grupo hidroxialquilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula - CONHNR^aR^b en donde R^a y R^b son como se definen previamente para R¹ y R² respectivamente;

a un paciente necesitado del mismo.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de la obesidad, verbigracia mediante la reducción del apetito y de peso corporal, mantenimiento de la reducción del peso y prevención de subida a un nivel alto de glucosa en la sangre desde un nivel bajo.

Ejemplos

Abreviaturas

DCM - diclorometano

DMF - dimetilformamida

DMAPI - 4-dimetilaminopiridina

EDC - 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TEA - trietilamina

TFA - ácido trifluoroacético

DMSO - sulfóxido de dimetilo

DEA - Dietilamina

PCC - Clorocromato de piridinio

DCM - Diclorometano

t	triplete
s	singlete
d	doblete
q	cuartete
qvint	quintete
m	múltiplete

38

br	amplio
bs	singlete amplio
dm	doblete de multiplete
bt	triplete amplio
dd	doblete de doblete

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ single quadrupole o Micromass LCZ single quadrupole, ambos equipados con una interface de electrospray (LC-MS) asistida neumáticamente. Las mediciones ^1H NMR se llevaron a cabo en un Varian Mercury 300 o un Varian Inova 500, que funcionan a frecuencias ^1H de 300 y 500 MHz respectivamente. Las variaciones químicas se dan en ppm con CDCl_3 como estándar interno.

La purificación se realizó en una HPLC semipreparativa con un colector de fracciones disparadas por masas, espectrómetro de masas Shimadzu QP 8000 single quadrupole equipado con una columna 19 x 100 mm C8. La fase móvil utilizada, si no se indicaba nada más, acetonitrilo y tampón (0.1 M NH_4Ac :acetonitrilo 95:5).

Para el aislamiento de isómeros, se utilizó una columna Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm de diámetro interior (i.d.)). Heptano:acetato de etilo:DEA 95:5:0.1 se usó como fase móvil (1 ml/min). La recolección de fracciones se guió usando un detector UV (330 nm).

Síntesis de intermedios

Los siguientes intermedios no se obtenían en el comercio y, por lo tanto, se prepararon como se describe en la Preparación A, (Chem. Ber., 100, 1967, página. 555).

Preparación A

(a) Ácido 5,6-difenil-pirazina-2-carboxílico

39

El monoclóhidrato del ácido 2,3-diaminopropiónico (500 mg, 3.56 mmol) y bencilo (890 mg, 4.23 mmol) se agregaron a una solución de hidróxido de sodio (677 mg, 16.93 mmol) en metanol (10 ml). Se agregó una porción extra de metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se hizo refluir durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 25°C y se hizo burbujear aire a través de ella durante 30 minutos. Se agregó ácido clorhídrico (acuoso, 2 M) hasta que la mezcla de reacción alcanzó un pH 2. La solución se extrajo con éter dietílico. Las fases combinadas de éter dietílico se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para producir el producto crudo. MS *m/z* 277 (M+H)⁺. El producto crudo se utilizó en los pasos descritos a continuación sin purificación posterior.

(b) Ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en el paso de Preparación A (a), usando monoclóhidrato de ácido 2,3-diaminopropiónico (600 mg, 4.26 mmol) y 4,4'-dibromobencilo (1.745 g, 4.26 mmol, 90 %) como materiales iniciales. La mezcla de reacción se hizo refluir durante 2 horas y se hizo burbujear aire a través de ella durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico (acuoso, 2 M) hasta un pH 2. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La solución se extrajo con éter dietílico, las fases combinadas de éter dietílico se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo (500 mg, 27%) se utilizó en los pasos descritos a continuación sin purificación posterior. MS *m/z* 435, 437, 439 (M+H)⁺.

(c) Ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de Preparación A (a) usando 4,4'-dimetilbencilo (848 mg, 3.56 mmol). La mezcla de reacción se hizo refluir sin embargo durante 1 hora y se hizo burbujear aire a través la mezcla de reacción durante alrededor de 7 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en agua. Se agregó ácido clorhídrico (acuoso, 2 M) hasta obtener un pH 2. La solución se extrajo

20

B

con éter dietílico. Las fases combinadas de éter dietílico se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo (918 mg, 85%) se utilizó en los pasos descritos a continuación sin purificación posterior. MS m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(d) Ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de Preparación A (c) usando 4,4'-dimetoxibencilo (961 mg, 3,56 mmol) como material inicial. La mezcla de reacción se hizo refluir de un día para otro y se hizo burbujear aire a través la mezcla durante 8 horas. El producto crudo (435 mg, 36%) se utilizó en los pasos descritos a continuación sin purificación posterior. MS m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(e) Ácido 5,6-bis-(4-clorofenil) pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de Preparación A (c) usando 4,4'-diclorobencilo (993 mg, 3.56 mmol). El reflujo durante 1 hora proporcionó directamente el producto crudo (923 mg, 75%) que se utilizó en los pasos descritos a continuación sin purificación posterior. MS m/z 343, 345, 347 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

(f) Ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de Preparación A (c) usando 2,2'-diclorobencilo (993 mg, 3.56 mmol). El producto crudo (895 mg, 73%) se utilizó en los pasos descritos a continuación sin purificación posterior. MS m/z 343, 345, 347 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

(h) 1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-diona

2-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)ethanona (2.7 g, 9.01 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (25 ml) y se agregaron PCC recién preparado (3.89 g, 18.02 mmol), piridina (1.43 g, 18.02 mmol) y mallas moleculares. La mezcla de reacción se hizo refluir bajo una atmósfera inerte de un día para otro. La solución se enfrió a 25°C, se filtró a través de sílice y luego el

41 ✓

solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo (1.9 g, 66%) se utilizó directamente en el siguiente paso. ^1H NMR (500 MHz) δ 7.97 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

(i) Ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazina-2-carboxílico y ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazina-2-carboxílico

Los compuestos del título se prepararon como se describe en el paso de Preparación A (a), usando 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-diona (1.85 g; 5.90 mmol) del Paso de Preparación A (g) y el monocloruro de ácido 2,3-diaminopropiónico (0.61 g, 5.90 mmol) como materiales iniciales. La mezcla se hizo refluir durante 30 minutos y luego se preparó en forma directa. El producto crudo se dejó reposar de un día para otro para aromatizar. La cromatografía de destello (SiO_2 , DCM:metanol 10:1, 1% ácido acético) produjo la mezcla isomérica (0.2 g, 10%). MS m/z 377, 379, 381 (M-H).

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1

N-(1-piperidinil)- 5,6-difenil-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-difenil-pirazina-2-carboxílico (500 mg, 1.81 mmol) de Preparación A, paso (a), se disolvió en DCM (4 ml) y DMF (150 μl). Se agregaron DMAP (22 mg, 0.18 mmol) y 1-aminopiperidina (218 mg, 2.17 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó gota a gota una lechada de EDC (1.99 mmol, en 2mL DCM y 100 μl DMF). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C. Transcurridas 17 horas se agregó más 1-aminopiperidina (40 mg, 0.40 mmol) y EDC (76 mg, 0.40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales. El crudo se diluyó con DCM (5ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía de destello (SiO_2 , acetato de etilo:hexano 2:1) produjo el compuesto del subtítulo (160 mg, 25%) como un sólido blanco.

42/2

^1H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50-7.29 (m, 10H), 2.94 (t, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.50 (m, 2H). MS m/z 359 (M+H) $^+$.

Ejemplo 2

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazinacarboxamida

A ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazina-2-carboxílico (108 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (b), se agregaron DMAP (0.025 mmol, en 500 μl DCM), 1-aminopiperidina (0.25 mmol, en 1100 μl DCM), EDC (0.27 mmol, en 1100 μl DCM y se enfriaron a 8 $^{\circ}\text{C}$). La mezcla de reacción se agitó a 25 $^{\circ}\text{C}$ durante 20 horas, luego se lavó con solución de NaHCO_3 saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. HPLC semipreparatoria (0.01% TEA en la fase tamponada) produjo el compuesto del subtítulo (6.7 mg, 5.4%).

^1H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 2.94 (t, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H). MS m/z 515, 517, 519 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazina-2-carboxílico (76 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (c), se usó como se describe en Ejemplo 2 para producir el compuesto del título (27 mg, 28%).

^1H NMR (300 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 2.92 (t, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 2H). MS m/z 387 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazina-2-carboxílico (84 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (d), se usó como se describe Ejemplo 2 para producir el compuesto del título (20 mg, 19%).

43

¹H NMR (300 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (t, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)-pirazina-2-carboxílico (86 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (e), se usó como se describe en Ejemplo 2 para producir el compuesto del subtítulo (16 mg, 15%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 8H), 2.94 (t, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 427, 429, 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazina-2-carboxílico (86 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (f), se usó como se describe in Ejemplo 2 para producir el compuesto del subtítulo (6 mg, 6%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.44-7.17 (d, 8H), 2.94-2.88 (t, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H).

MS *m/z* 427, 429, 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-difenil-pirazina-2-carboxílico (70 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (a), se hizo reaccionar esencialmente como se describe en Ejemplo 2 pero con ciclohexilamina (0.25 mmol, en 1 ml DCM), DMAP (0.025 mmol, en 0.5 ml DCM), EDC (0.28 mmol, en 1 ml DCM, y se enfriaron a 8°C) y DMF (100 µl). HPLC semipreparatoria (0.15% TFA agua:acetonitrilo 95:5 en vez de la fase tampón) produjo el compuesto del título (7 mg, 8%) después de lavar con solución de Na₂CO₃.

AA E

^1H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.49-7.28 (m, 10H), 4.12-3.97 (m, 1H), 2.13-1.23 (m, 10H).

MS m/z 358 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8

N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazina-2-carboxílico (109 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (b), se usó como se describe en Ejemplo 7. HPLC semipreparatoria (0.15% TFA/agua:acetonitrilo 95:5 en vez de la fase tampón) produjo el compuesto del título (7 mg, 8%) después de lavar con solución de Na_2CO_3 .

^1H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.11-3.96 (m, 1H), 2.12-1.20 (m, 10H).

MS m/z 514, 516, 518 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazina-2-carboxílico (76 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (c), se usó como se describe en Ejemplo 7. HPLC semipreparatoria (0.01% TEA en la fase tampón) produjo el compuesto del subtítulo (4 mg, 4%).

^1H NMR (300 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (d, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.09-1.20 (m, 10H).

MS m/z 386 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazina-2-carboxílico (76 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (d), se usó esencialmente como se describe en Ejemplo 7, pero la mezcla de reacción se agitó primero de un día para otro, luego se agregó más ciclohexilamina (25 mg, 0.25 mmol) y la mezcla se

as 

agitó durante dos días más antes de la preparación. HPLC semipreparatoria (0.15 % TFA en la fase tamponada) produjo el compuesto del título (12 mg, 11%).

^1H NMR (300 MHz) δ 9.32 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.09-1.17 (m, 10H).

MS m/z 418 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11

N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)pirazina-2-carboxílico (86 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (e), se usó como se describe en Ejemplo 10 para producir el compuesto del título (7 mg, 8%) después de lavar con solución de Na_2CO_3 .

^1H NMR (300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 8H), 4.10-3.97 (m, 1H), 2.10-1.18 (m, 10H).

MS m/z 426, 428, 430 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12

N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)pirazina-2-carboxílico (86 mg, 0.25 mmol) de paso de Preparación A (f) se usó como se describe en Ejemplo 10, para producir el compuesto del título (14 mg, 13%).

^1H NMR (300 MHz) δ 9.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.41-7.18 (m, 8H), 4.10-3.97 (m, 1H); 2.07-1.14 (m, 10H).

MS m/z 426, 428, 430 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13

N,5,6-trifenil-2-pirazinacarboxamida

A ácido 5,6-difenil-pirazina-2-carboxílico (70 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (a), se agregaron DMAP (0.025 mmol, en 0.5 ml DCM), anilina (0.25 mmol, en 1 ml DCM), EDC (0.28 mmol, en 1 ml

46
7

DCM, enfriados a 8 °C) y DMF (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C de un día para otro, luego se preparó como se describe en Ejemplo 2. HPLC semipreparatoria (0.15 % TFA/agua:acetonitrilo 95:5 en vez de la fase tampón) produjo el compuesto del título (27 mg, 30%) después de lavar con solución de Na₂CO₃.

¹H NMR (300 MHz) δ 9.75 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.55-7.32 (m, 12H), 7.20 (t, 1H).

MS *m/z* 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazina-2-carboxílico (77 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (c), se usó como se describe en Ejemplo 13 para producir el compuesto del subtítulo (28 mg, 29%).

¹H NMR (500 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.47-7.43 (m, 6H), 7.25-7.17 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

MS *m/z* 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazina-2-carboxílico (85 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (d), se usó como se describe en Ejemplo 13, para producir el compuesto del título (33 mg, 32%).

¹H NMR (300 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.50 (d, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

MS *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)-pirazina-2-carboxílico (87 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (e), se usó como se describe en Ejemplo 13, para

42

producir el compuesto del subtítulo (6 mg, 6%).

^1H NMR (300 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.48-7.35 (m, 10H), 7.21 (t, 1H).

MS m/z 420, 422, 424 (M+H) $^+$.

Ejemplo 17

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida

Ácido 5,6-bis-(2-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (87 mg, 0.25 mmol) de Preparación A, paso (f), se trató como se describe en Ejemplo 13, para producir el compuesto del título (27 mg, 25%).

^1H NMR (500 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.81(d, 2H), 7.46-7.22 (m, 11H).

MS m/z 420, 422, 424 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18

Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazina-2-carboxílico y piperidin-1-ilamida de ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazina-2-carboxílico

La mezcla de ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazina-2-carboxílico y ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazina-2-carboxílico (78 mg, 0.205 mmol) de Preparación A, paso (i) y cloruro de tionilo (147 mg, 1.23 mmol) se hicieron refluir en tolueno (2ml) durante 3 horas. El solvente y los reactivos se evaporaron bajo presión reducida y se disolvieron los intermedios en DCM (1 ml). Se disolvieron TEA (42 mg, 0.41 mmol) y 1-aminopiperidina (21 mg, 0.205 mmol) en DCM (1ml) y se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a 25°C de un día para otro y luego se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía de destello (SiO_2 , heptano: acetato de etilo 1:1) produjo una mezcla de los compuestos del título (45 mg, 47%, proporción de isómeros 0.5:1). ^1H NMR (300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 7H), 3.02-2.84 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H) y 9.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 7H), 3.02-2.84 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H).

48

Ejemplo 18 (a)**N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazinacarboxamida**

El compuesto del título se aisló de la mezcla preparada en Ejemplo 18 (35 mg) por cromatografía preparativa (9 mg, 26%). ¹H NMR (300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46-7.24 (m, 7H), 2.89 (t, 4H), 1.78 (p, 4H), 1.52-1.40 (m, 2H).

Ejemplo 18 (b)**N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazinacarboxamida**

El compuesto del título se aisló de la mezcla preparada en Ejemplo 18 (35 mg) por cromatografía preparativa (11 mg, 31%). ¹H NMR (300 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 7H), 2.93 (t, 4H), 1.80 (p, 4H), 1.54-1.43 (m, 2H).

Actividad Farmacológica

Los compuestos de la presente invención tienen actividad contra el producto receptor del gen CB₁. La afinidad de los compuestos de la invención con receptores cannabinoides centrales es demostrable en métodos descritos en Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605 o los descritos en WO01/70700 o EP 656354. Alternativamente el análisis puede llevarse a cabo en la siguiente forma.

Se suspendieron 10µg de membranas, preparadas de células transfectadas en forma estable con el gen CB₁, en 200µl de 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA y 100µM GDP. A esto se agregó una concentración EC₈₀ de agonista (CP55940), la concentración requerida del compuesto de prueba y 0.1µCi [³⁵S]-GTPγS. Se dejó avanzar la reacción a 30°C durante 45 minutos. A continuación las muestras se transfirieron sobre filtros GF/B usando un cosechador de células y se lavaron con tampón de lavado (50mM Tris (pH 7.4), 5mM

aa

MgCl₂, 50mM NaCl). A continuación los filtros se cubrieron con escintilante y se contaron para determinar la cantidad de [³⁵S]-GTPγS retenida por el filtro.

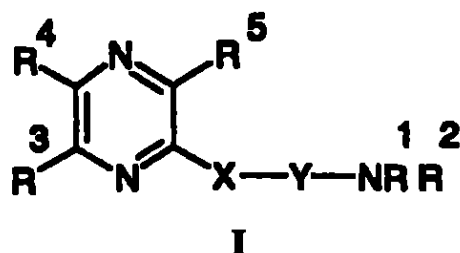
La actividad se cuantifica en la ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en la presencia de una concentración EC80 de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se fijan como actividad 0% y 100% respectivamente. Con diferentes concentraciones del ligando novedoso, la actividad se calcula como porcentaje de la actividad máxima y se grafica. Los datos se ajustan usando la ecuación $y=A+((B-A)/1+((C/x) UD))$ y se determina el valor IC₅₀ como la concentración requerida para producir la mitad de la inhibición máxima de la unión GTPγS bajo las condiciones empleadas.

Los compuestos de la presente invención son activos en el receptor de CB₁ (IC₅₀<1 micromolar). Los compuestos más preferidos tienen un IC₅₀ <200 nanomolar.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 y R^2 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo;

un grupo (amino) C_{1-4} alquilo en el cual amino se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional;

un grupo (C_{3-12} cicloalquil) C_{1-3} alquilo;

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

representados por Z;

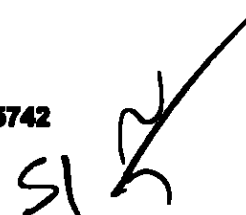
naftilo;

antracenilo;

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

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_tHet$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi o halo;

51 

o R^1 representa H y R^2 es como se define más arriba;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo;

X es CO ó SO_2 ;

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

R^3 y R^4 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo cada uno de los cuales se sustituye en forma opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

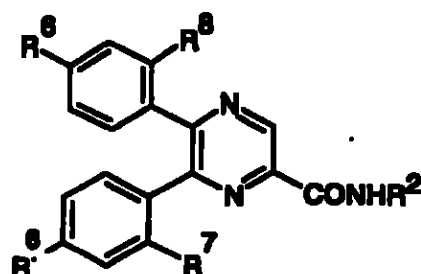
Z representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, mono o di C_{1-3} alquilamido, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxycarbonilo, carboxi, ciano,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

R^5 es H, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoximetilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilo C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula – $CONHNR^aR^b$ en donde R^a y R^b son como se definen previamente para R^1 y R^2 respectivamente y;

con la salvedad que cuando R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan 4-metilpiperazin-1-ilo o R^1 representa H y R^2 representa metilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo; X es CO; Y está ausente y R^5 es H; entonces R^3 y R^4 no representan ambos 4-metoxifenilo.

52

2. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en el cual R^1 representa H, R^2 representa ciclohexilo, X es CO y Y está ausente.
3. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en el cual R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan 1-piperidinilo.
4. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en el cual R^1 representa H y R^2 representa fenilo.
5. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 como el representado por la fórmula Ia



Ia

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas del mismo, en la cual

- R^2 representa ciclohexilo, 1-piperidinilo o fenilo;
 R^6 representa H, cloro, bromo, metilo o metoxi; y
cuando R^7 representa H, R^8 representa H o cloro; y
cuando R^7 representa cloro, R^8 representa H o cloro.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual R^5 es H.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual X es CO.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

53/7

4 en el cual X es SO₂.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual Y está ausente.

10. Un compuesto seleccionado de:

N-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazinacarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N,5,6-trifenil-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazinacarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazinacarboxamida; y
N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazinacarboxamida;

y, donde sea aplicable, isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos de las mismas, así como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas de los mismos.

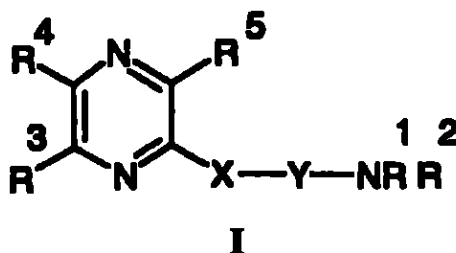
11. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en cualquier

54 ✓

reivindicación anterior para uso como un medicamento.

12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

13. Uso de un compuesto de fórmula I



y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas del mismo, farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 y R^2 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo;

un grupo (amino) C_{1-4} alquilo en el cual amino se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional;

un grupo (C_{3-12} cicloalquil) C_{1-3} alquilo;

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

naftilo;

antracenilo;

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

1 -adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t$ Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se

SS 

sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi o halo; o R^1 representa H y R^2 es como se define más arriba; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo;

X es CO ó SO_2 ;

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

R^3 y R^4 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo cada uno de los cuales se sustituye en forma opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

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

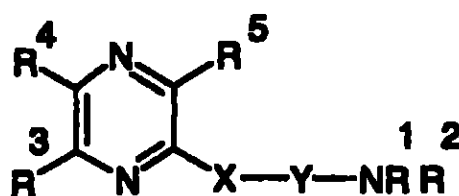
R^5 es H, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoximetilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilo C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula $CONHN^aR^b$ en donde R^a y R^b son como se definen previamente para R^1 y R^2 respectivamente;

en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos,

56

esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal, y abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes.

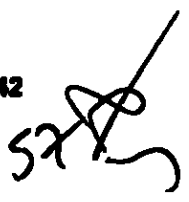
14. Un método de tratar la obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia y afecciones relacionadas, trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal, y abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I



I

y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 y R^2 independientemente representan:
un grupo C_{1-6} alquilo;



un grupo (amino) C_{1-4} alquilo- en el cual amino se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional;

un grupo (C_{3-12} cicloalquil) C_{1-3} alquilo;

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

naftilo;

antracenilo;

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

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_tHet$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi o halo;

o R^1 representa H y R^2 es como se define más arriba;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo;

X es CO ó SO_2 ;

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

R^3 y R^4 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo cada uno de los cuales se sustituye en forma opcional por uno, dos o tres grupos

58

representados por Z;

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

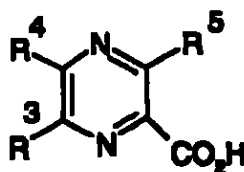
R⁵ es H, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoximetilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula -CONHNH-R^aR^b en donde R^a y R^b son como se definen previamente para R¹ y R² respectivamente;

a un paciente necesitado del mismo.

15. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de la obesidad.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

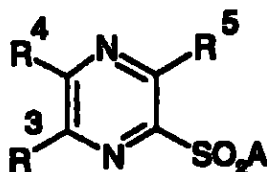
en el cual R³, R⁴ y R⁵ son como se define previamente con una amina de fórmula III



59 

en un solvente inerte en la presencia de un agente de acoplamiento y de manera opcional en la presencia de a catalizador a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C para producir un compuesto de fórmula I en el cual X es CO; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



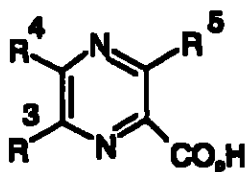
IV

en el cual R^3 , R^4 y R^5 son como se define previamente y A representa halo con una amina de fórmula V



en un solvente inerte y de manera opcional en la presencia de a catalizador a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C para producir un compuesto de fórmula I en el cual X es SO_2 .

17. Un compuesto de fórmula II



II

en el cual R^3 , R^4 y R^5 son como se define previamente con la excepción de ácido 5,6-difenil-2-pirazinacarboxílico y ácido 5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazinacarboxílico.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100898/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/GB 02/05742	International filing date (day/month/year) 18.12.2002	Priority date (day/month/year) 19.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D241/24		
Applicant ASTRAZENECA AB		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.19 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 69.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 17.06.2003	Date of completion of this report 06.01.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80585 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4495	Authorized Officer Menegald, F Telephone No. +49 89 2399-8277 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/GB 02/05742****I. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 46.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

62

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/GB 02/05742****III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability****1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:**☐ the entire international application,☒ claims Nos. 14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.☐ no international search report has been established for the said claims Nos.**2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:**☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)

Yes: Claims 1-17

No: Claims

Inventive step (IS)

Yes: Claims 1-17

No: Claims

Industrial applicability (IA)

Yes: Claims 1-18, 16-17 YES

No: Claims

2. Citations and explanations

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/GB02/05742

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

(III)

Claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body and therefore no preliminary examination is required (Rule 67.1(iv) PCT).

Moreover, it is noted by the IPEA that for the assessment of Claim 14 on the question whether its subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability under national patent laws can also be dependent on the formulation of the claims. The EPO, e.g., does not recognize the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment as being industrially applicable, but will allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(V)

Having regard to the International Search Report as well as the prior art cited by the Applicant in the description the claimed compounds of formula (I) differ from document (D1) WO 82/02513, in particular specific Examples 26-29, 31-33 therein, due to the disclaimer in present Claim 1;

(D2) CH-A-458361; (D3) EP-A-397859 in particular Ex.14 and T.1 therein, disclose compounds differing from present intermediates (II) in Claim 17 due to the disclaimer therein;

(D4) EP-A-656354; (D5) Journal of Neurochemistry, vol.74, no.5, 2000, p.2174-2181 disclose 3-carboxamide pyrazole derivatives as CB1 modulators.

Therefore, the claimed end products of formula (I), as well as the intermediates of formula (II) appear to fulfil the requirements of Art.33(2) PCT.

Moreover, given the fact that structurally nearest prior art (D1) discloses antithrombotic activity, and the pyrazole derivatives in (D4)/(D5) as CB1 antagonists, the claimed CB1 antagonistic activity, substantiated on p.23-24 of the description, is not considered to have been obvious to the skilled man.

The requirements of Art.33(3) PCT appear to be fulfilled.

It is noted in this respect that although the compounds of Claim 10 belong to the same inventive concept as Claim 1, said Claim 10 does not refer back to the main claim.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

64 ✓

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100598/WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. de Expediente Internacional PCT/GB 02/05742	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 18.12.2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 19.12.2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D241/24		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.

2. Este INFORME comprende un total de 4 hojas, inclusive esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 17.06.2003	Fecha de la conclusión de este informe 05.01.2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional IPEA  Oficina Europea de Patentes D-80288 Munich Tel.: + 49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: + 49-89 2399-4465	Empleado Autorizado Mitsugaki, F Tel.: + 49-89 2399 6277 

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/GB 02/05742

69 ✓

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (*hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17))*):

Descripción, páginas:

1-24 versión original

Reivindicaciones, No.:

1-17 versión original

2. En lo concerniente al idioma: Todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la oficina o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de esta oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente: en este caso se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción enviada para los efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
☐ remitido posteriormente a la oficina, por escrito.
☐ remitido posteriormente a la oficina, en formato de lectura por computador.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud en el momento en que se radicó.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador corresponden al listado de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
☐ de las reivindicaciones, Nos.:
☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c))

(Hojas intercambiables que incluyan modificaciones de esta índole deben indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/GB 02/05742

66
✓

III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, Nos. 14

porque:

- ☒ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 14 con posibilidad de aplicación industrial se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional (*especificar*):

véase hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares más adelante*) o las reivindicaciones citadas Nos. son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos.

2. No puede llevarse a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a que el listado de secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos no cumple la norma contemplada en Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no se ha suministrado o no cumple la norma.
- ☐ el formato de lectura en computador no se ha suministrado o no cumple la norma.

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Actividad Inventiva (IS)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-13, 15-17 Si
	No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones
Véase hoja separada

62 92

(III)

La reivindicación 14 se dirige a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal y, por lo tanto, no se requiere examen preliminar (Regla 67.1 (iv) PCT).

Más aún, se observa por la IPEA que para la evaluación de la reivindicación 14 en cuanto a la pregunta de si el asunto tiene posibilidad de aplicación industrial, no existen criterios unificados en el PCT. La patentabilidad bajo las leyes de patente nacional puede depender igualmente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce el asunto de reivindicaciones al empleo de un compuesto en el tratamiento médico como aplicables industrialmente, pero permitirá, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

(V)

Con respecto al Informe de Búsqueda Internacional, así como al arte previo citado por el Solicitante en la descripción, los compuestos reivindicados de fórmula (I) difieren del documento (D1) WO 92/02513, en particular, los Ejemplos específicos 26-29, 31-33 contenidos allí, debido a la salvedad en la presente reivindicación 1;

(D2) CH-A-458361; (D3) EP-A-397859 en particular Ejemplo 14 y T.1 contenido allí, divulgan compuestos que difieren de los presentes intermedios (II) en la reivindicación 17 debido a la salvedad contenida allí;

(D4) EP-A-656354; (D5) Journal of Neurochemistry, vol.74, No.5, 2000, páginas 2174-2181 divulga derivados de pirazol 3-carboxamida como moduladores de CB₁.

Por consiguiente, los productos finales reivindicados de fórmula (I), así como los intermedios de fórmula (II) parecen satisfacer los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

Más aún, dado el hecho de que el arte previo estructuralmente más próximo (D1) divulga actividad antitrombótica, y los derivados de pirazol en (D4)/(D5) como antagonistas CB₁, no se considera que haya sido obvia para el experto la actividad antagonista CB₁ reivindicada, comprobada en las páginas 23-24 de la descripción.

Parecen satisfacerse los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Se observa a este respecto que, aunque los compuestos de la reivindicación 10 pertenecen al mismo concepto inventivo de la reivindicación 1, dicha reivindicación 10 no hace referencia nuevamente a la reivindicación principal.

PCT REQUEST

1/8

68
100598/WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.12.2002 11:45:49 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100598/WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

2/6

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.12.2002 11:45:49 AM

69
100598/WO

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BERGGREN, Anna, Ingrid, Kristina
III-2-5	Address:	Molndal S-431 83 Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	BOSTROM, Stig, Jonas
III-3-5	Address:	Molndal S-431 83 Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ELEBRING, Stig, Thomas
III-4-5	Address:	Molndal S-431 83 Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	GREASLEY, Peter
III-5-5	Address:	Molndal S-431 83 Sweden
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

3/6

100598/WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.12.2002 11:45:49 AM

III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	TERRICABRA, Emma
III-6-5	Address:	Molndal S-431 83 Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	State of residence	SE
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	WILSTERMANN, Johan, Michael
III-7-5	Address:	Molndal S-431 83 Sweden
III-7-6	State of nationality	SE
III-7-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752

271

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	19 December 2001 (19.12.2001)
VI-1-2	Number	0104330-6
VI-1-3	Country	SE
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

5/6

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.12.2002 11:45:49 AM

72
100588/WO

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	24	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	41	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Agent	
X-1-3	Capacity	AstraZeneca	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP

73 X
A

PCT REQUEST

6/6

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.12.2002 11:45:49 AM

100598/WO

10-8	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
------	---	--

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

79 / 17 2
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100598/WO	
International application No. PCT/GB2002/005742	International filing date (day/month/year) 18 December 2002 (18.12.2002)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 19 December 2001 (19.12.2001)	
Title of invention 5,8-DIARYL-PYRAZINE-2-AMIDE DERIVATIVES AS CB1 ANTAGONISTS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB S-151 85 Södertälje Sweden	
Telephone No. +44 1625 5130148	
Facsimile No. +48 8 553 28820	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN GB	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BERGGREN, Anna Ingrid Kristina Molndal S-431 83 Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)***BOSTROM, Stig Jonas**
Molndal
S-431 83
SwedenState (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)***ELEBRING, Stig Thomas**
Molndal
S-431 83
SwedenState (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)***GREASLEY, Peter**
Molndal
S-431 83
SwedenState (that is, country) of nationality:
GBState (that is, country) of residence:
SEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)***TERRICABRA, Emma**
Molndal
S-431 83
SwedenState (that is, country) of nationality:
ESState (that is, country) of residence:
SE☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*WILSTERMANN, Johan Michael
Molndal
S-431 83
Sweden

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GAINEY, Laurence David Scott
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 517081

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

GAINEY, Laurence David Scott et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 02/05742A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D241/24 A61K31/495 A61P25/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CH 458 361 A (EPROVA AG) 30 June 1968 (1968-06-30) cited in the application claims; examples	17
A	WO 92 02513 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 20 February 1992 (1992-02-20) cited in the application claim 1; examples 26-29,31-33	1-12
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application claims	1-16
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of text C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 Apr 11 2003

Date of mailing of the international search report

15/04/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 5518 Patenkamp 2
NL - 6200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 02/05742

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOWLETT A C ET AL: "AZIDO- AND ISOTHIOCYANATO-SUBSTITUTED ARYL PYRAZOLES BIND COVALENTLY TO THE CB1 CANNABINOID RECEPTOR AND IMPAIR SIGNAL TRANSDUCTION" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US, vol. 74, no. 5, 2000, pages 2174-2181, XP001097394 ISSN: 0022-3042 figure 1	1-16
A	EP 0 397 859 A (TERUMO CORP) 22 November 1990 (1990-11-22) example 14; table 1	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.
PCT/GB 02/05742

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 458361	A	30-06-1968	NONE
WO 9202513	A	20-02-1992	WO 9202513 A1 20-02-1992 JP 6501926 T 03-03-1994
EP 0656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A1 09-06-1995 FR 2713225 A1 09-06-1995 AT 154012 T 15-06-1997 AU 685518 B2 22-01-1998 AU 7899994 A 15-06-1995 BR 1100984 A3 14-03-2000 CA 2136893 A1 21-06-1995 CN 1110968 A ,B 01-11-1995 CZ 9403016 A3 14-06-1995 DE 69403614 D1 10-07-1997 DE 69403614 T2 22-01-1998 DK 656354 T3 29-12-1997 EP 0656354 A1 07-06-1995 ES 2105575 T3 16-10-1997 FI 945690 A 03-06-1995 GR 3024470 T3 28-11-1997 HK 1000599 A1 09-04-1998 HU 71498 A2 28-11-1995 IL 111719 A 28-10-1999 JP 3137222 B2 19-02-2001 JP 7309841 A 28-11-1995 JP 2001026541 A 30-01-2001 NO 944625 A 06-06-1995 NZ 270025 A 26-09-1995 PL 306067 A1 12-06-1995 RU 2141479 C1 20-11-1999 SG 68570 A1 20-06-2000 SI 656354 T1 31-10-1997 US 5624941 A 29-04-1997 ZA 9409342 A 09-10-1995
EP 0397859	A	22-11-1990	JP 1128971 A 22-05-1989 JP 1128972 A 22-05-1989 JP 1824748 C 10-02-1994 JP 5036435 B 31-05-1993 JP 1135775 A 29-05-1989 JP 1824749 C 10-02-1994 JP 5036434 B 31-05-1993 EP 0397859 A1 22-11-1990 WO 8904308 A1 18-05-1989

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) **ASTRAZENECA AB**

domiciliado(s) en

domiciled in **S2-131-Bodartalje, Sweden**

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in **Maccliesfield, Cheshire,**

hoy de de 200_

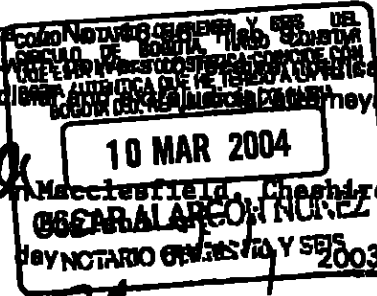
this

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name **KEVIN BILL**
Title **Director TB Services**



170816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

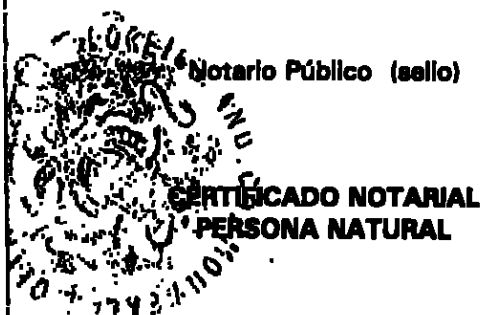
de _____

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de _____
en fecha _____

que quien confiere el presente poder es su representante.



Por _____ de _____ de _____, compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of _____
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

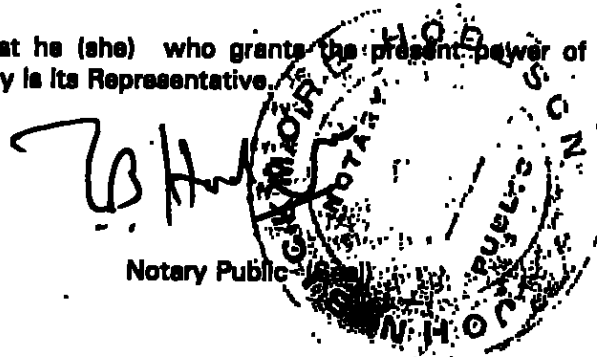
ATTORNEY
of ATTRAENECA AS

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

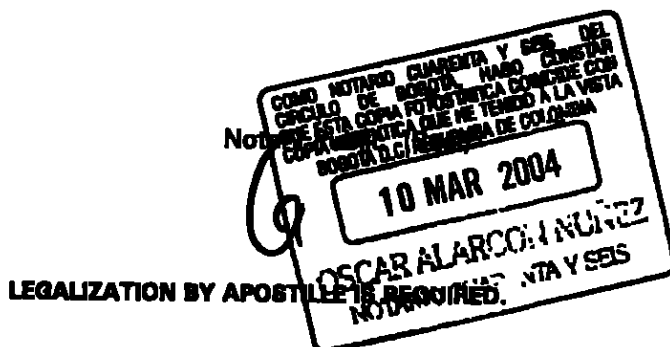
and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.



822

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres 6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

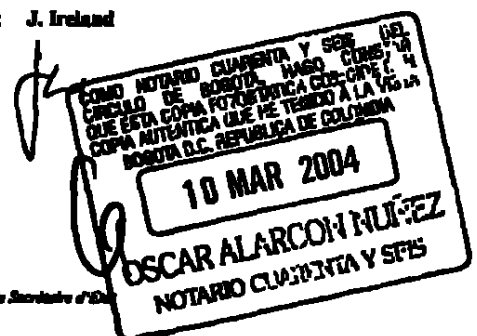
8. Number/num No G348987

9. Stamp
timbre

10. Signature: J. Ireland



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



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

84

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA AB.

Oficio N° 67619

ASUNTO:

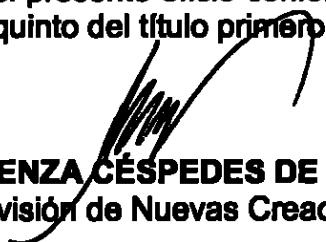
Radicación N°	04-65292
Solicitud internacional	PCT/GB02/05742
Fecha inicio fase nacional	19/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

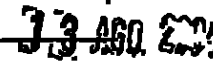
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044 

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia