

PETITORIO

AS: 97.271



REPUBLICA DE COLOMBIA
 MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIRECCIÓN GENERAL DE PATENTES
 Calle 100 No. 100-100 PATENTES, 100 FASE NOROCCIDENTAL, BOGOTÁ D.C.
 Tel: (01) 261-0000 Ext. 100-1000 Fax: (01) 261-0000
 E-mail: dgpat@minci.gov.co

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

-PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 24-07-05

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-1-51 85 Sodertälje, Suecia
 Nacionalidad o Domicilio: Suecia
 Lugar de Constitución: Suecia
 Teléfono: Fax:
 E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Anna Ingrid Kristina Berggren, Stig Jonas Bostrom, Stig Thomas Elebring, Linda Fallefors, Johan Michael Wilstermann, Peter Greasley
 Dirección: AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83, SE; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83, SE; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83, SE; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83, SE; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83, SE; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83, Suecia (Respectivamente)
 Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/005542 Fecha 18-12-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/058255 A1 Fecha 15-07-2004

Título (54): DERIVADOS DE 4,5-DIARILTAZOL COMO LIGANDOS CB-1

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/426 ; A61P25/28

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

24-12-2002

(31) Número de Solicitud

0230087.9

9 Comprobante de pago No. 05-33.670

Fecha 08-07-2005

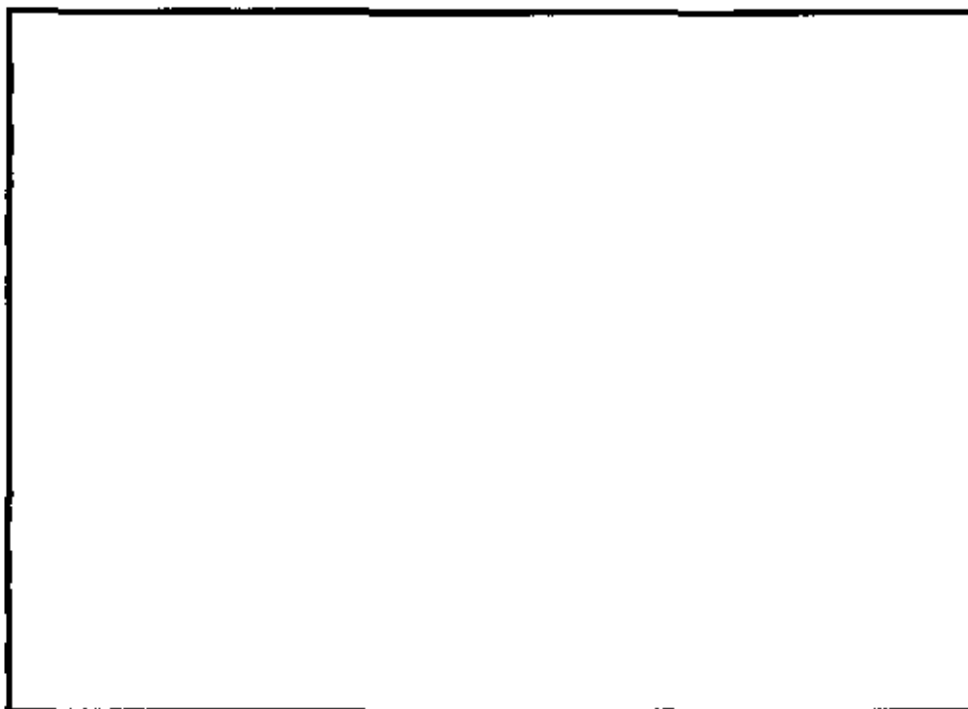
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Reivindicaciones modificadas
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: Juan Pablo Cadena

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 DIRECCION GENERAL DE REGISTRO Y MARCA
 DIVISION DE MARCA
 DIVISION DE MARCA
 DIVISION DE MARCA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 33,670
 FECHA : MAYO 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36796642	05/05/2005	20,210,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES 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
15 July 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/058255 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/426,
C07D 277/56, 417/12, 417/04, A61K 31/427, A61P 25/28

Molindal, S-431 83 (SE). GREASLEY, Peter (GB/SE);
AstraZeneca R & D Molindal, S-431 83 Molindal (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/005542

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
P O Box 272, Mereside, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4QR (GB).

(22) International Filing Date:
18 December 2003 (18.12.2003)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GH, GM, GR, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0230087.9 24 December 2002 (24.12.2002) GB

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NB, SN, TD, TG).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGGREN,
Annu, Ingrid, Kristina [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Molindal, Molindal, S-431 83 (SE). BOSTROM, Sög,
Jonas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molindal, Molindal,
S-431 83 (SE). ELEBRING, Sög, Thomas [SE/SE];
AstraZeneca R & D Molindal, Molindal, S-431 83 (SE).
FALLEFORS, Linda [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Molindal, Molindal, S-431 83 (SE). WILSTERMANN,
Johan, Michael [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molindal,

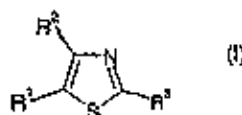
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

WO 2004/058255 A1

(54) Title: 4, 5-DIARYLTHIAZOLI-6-DERIVATIVES AS CB-1 LIGANDS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) in which R¹ and R² independently represent phenyl, thienyl or pyridyl and R³ represents a group -X-Y-NR⁴R⁵ in which X is CO or SO₂; Y is absent or represents NH and the other substituents are as defined in the description and their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders and to pharmaceutical compositions containing them.

THERAPEUTIC AGENTS

Field of invention

The present invention relates to certain 4,5 -diarylthiazole-2-carboxamide compounds, to
5 processes for preparing such compounds, to their use in the treatment of obesity, psychiatric
and neurological disorders, and to pharmaceutical compositions containing them.

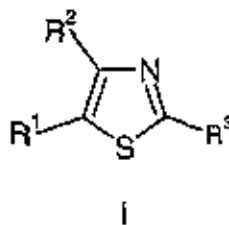
Background of the invention

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
10 656354). However, there is a need for CB₁ modulators with improved physicochemical
properties and/or DMPK (distribution, metabolism and pharmacokinetic) properties and/or
pharmacodynamic properties.

Certain *N*-acyl-4,5 -diarylthiazoles-2-alkylamines and *N*-acyl-4,5 -diarylthiazoles-2-
carboxamides are reported to have antithrombotic activity in BP388909 and EP 377457. Other
15 such thiazoles are disclosed in British Journal of Pharmacology (2002), 135(3), 782-
788; European Journal of Pharmacology (2000), 391(1/2), 49-54 ; Bioorganic & Medicinal
Chemistry (1999), 7(8), 1559-1565; WO9420475; WO9420476; Journal of Medicinal
Chemistry (1994), 37(8), 1189-99; Journal of Pharmacology (1993), 243(2), 179-84;
European Journal of Pharmacology (1993 Oct 19), 243(2), 179-84; and the Journal of
20 Medicinal Chemistry (1994 Apr 15), 37(8), 1189-99. The compounds disclosed in these
documents are disclaimed from the compound claims of the present invention.

Description of the invention

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



25 and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and solvates thereof, in which
R¹ and R² independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally
substituted by one, two or three groups represented by Z;
Z represents a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl,
trifluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C<sub>1-
30 3alkylamino, mono or di C₁₋₃alkylamido, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy,</sub>

cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl, sulphamoyl, acetyl or two adjacent carbons may be substituted with the group -O-CH₂-CH₂-O-; and phenyl optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₆alkyl group, trifluoromethyl, a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group -

5 O-CH₂-CH₂-O-;

and

R³ represents a group -X-Y-NR⁴R⁵ in which

R⁴ and R⁵ independently represent:

a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by a C₁₋₆alkoxy group or trifluoromethoxy;

10 an (amino)C₁₋₄alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups;

a non-aromatic C₃₋₁₅carbocyclic group which is optionally substituted by a C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl group;

a (C₃₋₁₂cycloalkyl)C₁₋₃alkyl- group;

15 a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups 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 C₁₋₃alkyl groups or benzyl;

1-adamantylmethyl;

a group -(CH₂)_tHet in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally

25 substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₆alkyl group; a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy or halo or Het represents 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

30 one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl;

or R⁴ represents H and R⁵ is as defined above;

or R⁴ and R⁵ 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 C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

X is CO or SO₂;

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

- 5 with the proviso that R¹ and R² do not both represent 4-methoxyphenyl and the proviso that when R¹ represents phenyl and R² represents phenyl or 4-fluorophenyl, X is CO and Y is absent then the group NR⁴R⁵ does not represent methyl-[2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]amino, methylpiperazino, 2-[1-methyl-4-piperidinyl]ethylamino; or [2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]amino.

- 10 Further values of R¹, R² and R³ 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, R¹ represents phenyl optionally substituted by one or two halos, particularly chloro or bromo, or by a C₁₋₃alkoxy group.

- 15 In a second group of compounds of formula I, R¹ represents a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl group optionally substituted by one or more halo.

In a third group of compounds of formula I, R¹ represents phenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl, 2,4 dichlorophenyl or 7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

- 20 In a fourth group of compounds of formula I, R² represents phenyl optionally substituted by one or two halos, particularly chloro or bromo, or by a C₁₋₃alkoxy group.

In a fifth group of compounds of formula I, R² represents a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl group optionally substituted by one or more halo.

- 25 In a sixth group of compounds of formula I, R² represents phenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl, 2,4 dichlorophenyl or 7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

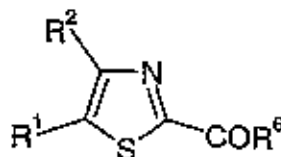
In a seventh group of compounds of formula I, X is CO, Y is absent and R³ represents a C₃₋₇cycloalkylamino group.

- 30 In an eighth group of compounds of formula I, X is CO, Y is absent and R³ represents pyridylamino.

In an ninth group of compounds of formula I, X is CO, Y is absent and R³ represents a C₁₋₆alkylamino group wherein the alkyl chain is substituted by one or more of the following: a C₁₋₃alkoxy group, or morpholino.

In a tenth group of compounds of formula I, X is CO, Y is absent and R³ represents cyclohexylamino, piperidin-1-ylamino, (2-methoxymethylcyclopentyl)amino, pyridin-4-ylamino, (2-ethoxyethyl)amino; or (2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino.

One group of compounds of formula I is represented by formula (II)



II

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

R¹ represents phenyl optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₆alkyl group, trifluoromethyl, a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group -O-CH₂-CH₂-O-;

R² represents phenyl optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₆alkyl group, trifluoromethyl, a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group -O-CH₂-CH₂-O-;

and

R⁶ represents 1-piperidinylamino, a C₃₋₇cycloalkylamino group which is optionally substituted

by a C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl group, pyridylamino wherein the pyridyl ring is optionally substituted by one or more of the following: a C₁₋₆alkyl group; a C₁₋₆alkoxy group or trifluoromethoxy; or R⁶ represents a C₁₋₆alkylamino group wherein the alkyl chain is optionally substituted by one or more of the following: a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy or morpholino;

with the proviso that when R¹ represents 4-methoxyphenyl and R² represents 4-methoxyphenyl then R⁶ does not represent 2-(morpholino)ethyl.

Further values of R¹, R² and R⁶ in compounds of formula II 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 II, R¹ represents phenyl optionally substituted by one or two halos, particularly chloro or bromo, or by a C₁₋₃alkoxy group.

In a second group of compounds of formula II, R¹ represents a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl group optionally substituted by one or more halo.

In a third group of compounds of formula II, R¹ represents phenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl, 2,4 dichlorophenyl or 7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

In a fourth group of compounds of formula II, R² represents phenyl optionally substituted by one or two halos, particularly chloro or bromo, or by a C₁₋₃alkoxy group.

In a fifth group of compounds of formula II, R² represents a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl group optionally substituted by one or more halo.

In a sixth group of compounds of formula II, R² represents phenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl, 2,4 dichlorophenyl or 7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

In a seventh group of compounds of formula II, R⁶ represents a C₃₋₇cycloalkylamino group.

In an eighth group of compounds of formula II, R⁶ represents pyridylamino.

In an ninth group of compounds of formula II, R⁶ represents a C₁₋₆alkylamino group wherein the alkyl chain is substituted by one or more of the following: a C₁₋₃alkoxy group, or morpholino.

In a tenth group of compounds of formula I, R⁶ represents cyclohexylamino, piperidin-1-ylamino, (2-methoxymethylcyclopentyl)amino, pyridin-4-ylamino, (2-ethoxyethyl)amino; or (2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino.

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

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. 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 cause racemisation or epimerisation, or by

derivatisation, with a chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended 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, isobutyl, sec-butyl and t-butyl. Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tertiary butyl.

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

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

Specific compounds of the invention are:

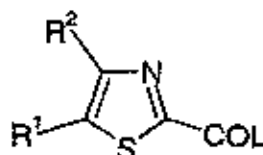
- 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 - 5-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 - 15 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - 5-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - 4-(4-bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 - 4-(4-bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 - 20 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - 4-(4-methoxyphenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 - 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 - 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - 5-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-
 - 25 1-ylamide;
 - 4-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 - 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-methoxymethylcyclopentyl)amide;
 - 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid pyridin-4-ylamide;
 - 30 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-ethoxyethyl)amide; and
 - 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)amide
- and where applicable, optical isomers, tautomers, stereoisomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

It should be understood that the present invention includes each of the above compounds and any combination of two or more these compounds that is 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 or 17 of these compounds.

5 Methods of preparation

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.

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



III

in which R¹, and R² are as previously defined and L represents hydroxy, alkoxy or halo (particularly chloro or bromo) with an amine of formula IV



in which R⁴ and R⁵ are as previously defined in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of a coupling agent, for example a carbodiimide, eg 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide, and optionally in the presence of a catalyst, for example a basic catalyst, eg 4-dimethylaminopyridine, at a temperature in the range of -25°C
20 to 150°C.

Compounds of formula III may be prepared as described in the Examples and by other methods known to those skilled in the art. Certain compounds of formula II are novel and are claimed as a further aspect of the present invention as useful intermediates.

25 The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using 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 a different order, and/or the individual reactions
30 may be performed at a 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 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, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free acid, or a pharmaceutically acceptable organic or inorganic base 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 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.
- According to a further aspect of the invention there is also provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.
- The compounds of the invention may also be combined with other therapeutic agents which are useful in the treatment of disorders associated with obesity.

A compound of the invention may also be combined with other anti-obesity agents such as 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 steatorrheic hepatitis, osteoarthritis and some cancers) and 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, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea). The compounds are also potentially useful as agents in treatment of extended abuse, addiction and/or relapse 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, anxi-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 including the compounds of the proviso to a patient in need thereof.
- 15 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.

Combination Therapy

- The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and atherosclerosis. For example, a compound of the present invention may be used in combination with a compound that affects thermogenesis, lipolysis, fat absorption, satiety, or gut motility. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

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

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in association with a PPAR modulating agent.

PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.

Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art.

- 5 In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea. The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin
- 10 In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

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

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

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

- 25 a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor;
a cholesterol absorption antagonist;
a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor;
a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;
a phytosterol compound;
30 probucol;
an anti-coagulant;
an omega-3 fatty acid;
another anti-obesity compound;

- an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;
- 5 a Melanin concentrating hormone (MCH) antagonist;
- a PDK inhibitor; or
- modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, and RORalpha;
- an SSRI;
- a serotonin antagonist;
- 10 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment of obesity and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man,

15 in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination

30 section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from

one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

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

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

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

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,

optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

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 steatorrheic hepatitis, osteoarthritis and some cancers) and psychiatric and neurological conditions.

General Experimental Procedures

- 10 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 Varian Mercury 300, Varian Unity plus 400 or a Varian INOVA 500, operating at ^1H frequencies of 300, 400 and 500 MHz respectively. Chemical shifts are given in ppm with CDCl_3 as internal
15 standard if nothing else stated. Purification was performed by semipreparative HPLC if nothing else stated. Two different semipreparative HPLC systems were used:
- (a) The Shimadzu system was equipped with a Waters, xTerra 19 x 100 mm C_{18} , 5 μm column and a QP 8000 single quadrupole mass spectrometer. The fraction collector was mass triggered. The mobile phase used was acetonitrile and buffer (0.1 M NH_4OAc :acetonitrile
20 95:5).
- (b) The Waters Prep LC 2000 system was equipped with a HICHRON, 21.1 x 250 mm C_8 , 7 μm column. The system was equipped with a UV detector (Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector). The mobile phase used was acetonitrile and buffer (0.1 M NH_4OAc :acetonitrile 95:5).
- 25 Microwave heating was performed using single node heating in a Smith Creator or Smith Synthesizer from Personal Chemistry, Uppsala, Sweden.

List of Abbreviations

DCM	dichloromethane
30 t	triplet
s	singlet
d	doublet
q	quartet

m multiplet
br broad
dd doublet of doublet
p pentet

5

Synthesis of intermediates

Preparation A

(a) 2-Bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone

Bromine (1 M in acetic acid, 4.66 ml, 4.66 mmol) was added dropwise to 2-(4-chlorophenyl)-
10 1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone (1.27 g, 4.23 mmol) dissolved in acetic acid (15 ml) with
stirring at room temperature. After stirring at room temperature for 2.5 hours an additional
portion of bromine (0.2 eq, 1 M in acetic acid) was added and the mixture was stirred for an
additional 3.5 hours. Water (50 ml) was added and the solution was extracted with DCM,
dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give the crude product (1.59
15 g, 99 %). ¹H-NMR (500 MHz) δ 7.49-7.45 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 4H), 6.19 (s, 1H). MS m/z
375, 377, 379, 381 (M-H).

(b) 2-Bromo-2-(7-bromo-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-phenylethanone

2-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-phenylethanone (500 mg, 1.50 mmol) was
dissolved in acetic acid (7 ml) and treated with bromine (263 mg, 1.65 mmol) as described in
20 Preparation A step (a). After 5 hours, the reaction mixture was worked up as described in
Preparation A step (a) to give the crude product (576 mg, 93 %). MS m/z 409, 411, 413 (M-
H).

Preparation B

25 Starting materials for Preparation B were either commercially available or described in
Preparation A.

(a) 4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester or 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

Ethyl thiocoxamate (75 mg, 0.56 mmol) was added to a solution of 2-bromo-2-(4-
30 chlorophenyl)-1-(2,4-dichloro-phenyl)ethanone (212 mg, 0.56 mmol) from preparation A step
(a) in ethanol (10 mL). The mixture was subjected to microwave heating 120 °C for 80
minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure and cold acetonitrile was added
to the residue. The precipitate was filtered off, the solution concentrated and the residue

chromatographed (SiO_2 , heptane:ethyl acetate 5:1) to give one of the title compounds (43.5 mg, 19 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 1.45 (t, 3H). MS m/z 412, 414, 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(b) 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester or 4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

Ethyl thiooxamate (76 mg, 0.58 mmol) was added to a solution of 2-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone (220 mg, 0.58 mmol) from preparation A step (a) in ethanol (10 mL). The mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 20 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, cold acetonitrile was added to the residue. The product precipitated and was filtered off as white solid (53.8 mg, 22 %). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_3\text{D}_7\text{NO}$, 400 MHz) δ 8.38 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.21 (t, 3H). MS m/z 412, 414, 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(c) 4-(4-Bromophenyl)-5-phenyl-thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

Ethyl thiooxamate (167 mg, 1.26 mmol) was added to a solution of 2-bromo-1-(4-bromophenyl)-2-phenyl-ethanone (578 mg, 1.16 mmol) in ethanol (25 mL). The mixture was subjected to microwave heating 150 °C for 20 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, chloroform was added and the precipitate formed was filtered off. The concentrated residue was chromatographed (SiO_2 , heptane:ethyl acetate 9:1) to give the title compound (272 mg, 60 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 7.48-7.38 (m, 9H), 4.55 (q, 2H), 1.51 (t, 3H). MS m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(d) 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

Ethyl thiooxamate (203 mg, 1.52 mmol) was added to a solution of 2-bromo-1,2-bis-(4-chlorophenyl)ethanone (525 mg, 1.07 mmol) in ethanol (25 mL). The mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 10 minutes. An additional 0.13 eq. of ethyl thiooxamate was added, and the mixture was heated for another 5 minutes at 150 °C using microwave heating. The solvent was evaporated under reduced pressure, chloroform was added and the precipitate formed was filtered off. The concentrated residue was chromatographed (SiO_2 , heptane:ethyl acetate 9:1) to give the title compound (233 mg, 58 %). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ 7.48 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 4H), 4.54 (q, 2H), 1.49 (t, 3H). MS m/z 378, 380, 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(e) 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

Ethyl thiooxamate (195 mg, 1.46 mmol) was added to a solution of 2-bromo-1,2-bis-(4-methoxyphenyl)ethanone (490 mg, 1.46 mmol) in ethanol (25 mL). The mixture was subjected to microwave heating 150 °C for 30 minutes. The solvent was evaporated under reduced

pressure. Heptane: ethyl acetate (5:1) was added to the residue and undissolved impurities were filtered off before the residue was concentrated and chromatographed (SiO₂,

heptane:ethyl acetate 5:1) to give the impure title compound (317 mg, 52 % purity, 31 %). MS m/z 370 (M+H)⁺. The impure material was taken to the next step without further purification.

- 5 (f) 5-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester and 4-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

2-Bromo-2-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-phenylethanone (400 mg, 0.97 mmol) from Preparation A step (b) was treated as described in Preparation B step (a) but
10 heated to 150 °C for 1 hour using microwave heating. Purification by semipreparatory HPLC system (a) gave the two title compounds (30 mg, 6.8 %) and (22 mg, 5.0 %). ¹H-NMR (300 MHz) δ 7.30 (s, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.26 (q, 4H), 1.45 (t, 3H) and δ 7.76 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 6H), 1.24 (t, 3H).

15

Preparation C

- (a) 5-(4-Chloro-phenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-thiazole-2-carboxylic acid or 4-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-thiazole-2-carboxylic acid

Sodium hydroxide (109 mg, 2.73 mmol) was added to a solution of 5-(4-chloro-phenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester or 4-(4-chloro-phenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (75.0 mg, 0.18 mmol) from preparation B step (b) in ethanol (3 mL). The mixture was refluxed for 2 hours, then allowed to reach room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. Hydrochloric acid (aq, 2 M, 25 ml) was added and the mixture was stirred overnight. The solution was extracted
25 with ethyl acetate, the combined organic phases were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude title compound (68 mg, 97 %). MS m/z 384, 386, 388 (M+H)⁺. The crude product was used in steps described below without further purification.

- (b) 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid

30 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (486 mg, 1.28 mmol) from Preparation B step (d) was treated as described in Preparation C step (a) but refluxed for 30 minutes. The reaction mixture was worked up as described in Preparation C step (a) but was

not stirred overnight, to give the title compound (434 mg, 97 %) MS m/z 350, 352, 354 (M+H)⁺. The crude product was used without further purification. Examples of the invention

Example 1

5 4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide or 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide
4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester or 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (24 mg, 0.058 mmol) from Preparation B step (a) was dissolved in cyclohexylamine (3 mL, 26.2 mmol) and
10 the mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 15 minutes. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, heptane:ethyl acetate 9:1) to give the title compound (24 mg, 82 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.46 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.48-1.16 (m, 5H). MS m/z 463, 465, 467, 469(M+H)⁺.

15

Example 2

4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide or 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide
4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester or 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (42 mg, 0.10 mmol) from Preparation B step (a) was dissolved in *N*-aminopiperidine (3 mL, 27.8 mmol) and the mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 30 minutes. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂,
20 toluene:ethyl acetate 1:0 → 5:1) to give the title compound (24 mg, 51 %). ¹H-NMR (500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.45 (m, 2H). MS m/z 466, 468, 470 (M+H)⁺.

Example 3

5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide or 4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide
5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid or 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (51 mg, 0.13 mmol) from Preparation C step (a) and 4-dimethylaminopyridine (2 mg, 0.013 mmol) were dissolved in DCM (9 ml) and

DMF (0.5 ml). The solution was cooled to 0°C. A slurry of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (32 mg, 0.16 mmol) in DCM (0.5 ml) was added dropwise. After 15 minutes *N*-aminopiperidine (16 μ l, 0.15 mmol) in DCM (0.5 ml) was added dropwise. The mixture was allowed to attain room temperature, and was stirred overnight. The mixture was diluted with DCM, washed with NaHCO₃ (aq), dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, toluene:ethyl acetate 9:1) to give the title compound (20 mg, 31 %). ¹H-NMR (500 MHz) δ 8.21 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 2.96 (br, 4H), 1.77 (br, 4H), 1.46 (br, 2H). MS *m/z* 466, 468, 470 (M+H)⁺.

10

Example 4

4-(4-Bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide

4-(4-Bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (52 mg, 0.14 mmol) from Preparation B step (c) was dissolved in cyclohexylamine (2 ml, 17.5 mmol) and the mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 10 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, toluene) to give the title compound (40 mg, 68 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 7H), 2.04 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS *m/z* 441, 443 (M+H)⁺.

Example 5

4-(4-Bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

4-(4-Bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (27 mg, 0.070 mmol) from Preparation B step (c) was dissolved in *N*-aminopiperidine (1.5 ml, 13.9 mmol) and the mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 25 minutes. The solution was evaporated under reduced pressure and chromatographed (SiO₂, toluene:ethyl acetate 5:1) to give the title compound (14 mg, 45 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 7H), 2.91 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.47 (m, 2H). MS *m/z* 442, 444 (M+H)⁺.

Example 6

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (50 mg, 0.13 mmol) from Preparation B step (d) was dissolved in cyclohexylamine (3 ml, 26.2 mmol) and the mixture was subjected to microwave heating at 180 °C for 30 minutes. The solution was evaporated

30

under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, toluene:ethyl acetate 19:1) to give the title compound (53 mg, 93 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.42 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS *m/z* 431, 433, 435 (M+H)⁺.

5

Example 7

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (55 mg, 0.14 mmol) from Preparation B step (d) was dissolved in *N*-aminopiperidine (2 ml, 18.5 mmol) and the mixture
10 was subjected to microwave heating at 150 °C for 30 minutes. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, toluene:ethyl acetate 19:1 → 5:1) to give the title compound (26 mg, 41 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.98 (bs, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 6H), 2.91 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.47 (m, 2H). MS *m/z* 432, 434, 436 (M+H)⁺.

15

Example 8

4-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide

4-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (51 mg, 0.15 mmol) was dissolved in cyclohexylamine (4 ml, 35.0 mmol) and the mixture was subjected to microwave
20 heating at 180 °C for 20 minutes. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed twice (SiO₂, toluene:ethyl acetate 19:1 then SiO₂, toluene:ethyl acetate 5:1) to give the title compound (37 mg, 62 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS *m/z* 393 (M+H)⁺.

25

Example 9

4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide

The crude 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (54 mg, 0.03 mmol) from Preparation B step (e) was dissolved in cyclohexylamine (3 ml, 26.2 mmol) and
30 the mixture was subjected to microwave heating at 180 °C for 2 hours. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by semipreparative HPLC system (b) to give the title compound (26 mg, 81 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.44 (m, 2H),

7.27 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS m/z 423 (M+H)⁺.

Example 10

5 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

The crude 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (58 mg, 0.08 mmol) from Preparation B step (e) was dissolved in *N*-aminopiperidine (3 ml, 27.8 mmol) and the mixture was subjected to microwave heating at 150 °C for 3 hours. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, heptane:ethyl acetate 3:1). The product was not completely pure and another purification by semi-preparative HPLC system (b) gave the title compound (12 mg, 36 %). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 4H), 3.83 (s, 6H), 3.68 (br, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.49 (m, 2H). MS m/z 424 (M+H)⁺.

15 Example 11

5-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide or 4-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenyl-thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

5-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester or 4-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenyl-thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (29 mg, 0.065 mmol) from Preparation B step (f) was treated and worked-up as described in Example 2. Flash chromatography (SiO₂, hexane:ethyl acetate 2:1) gave the title compound (13 mg, 40 %). ¹H-NMR (300 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.27 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 1.76 (p, 4H) 1.49-1.38 (m, 2H). MS m/z 500, 502 (M+H)⁺.

Example 12

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-methoxymethylcyclopentyl)amide

The title compound was isolated when 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (100 mg, 264 μmol) from Preparation B step (d) was treated with (*R*)-(+)-2-(methoxymethyl)-1-pyrrolidinamine (2 ml) as described in Example 1 at 180 °C for 15 minutes. Purification by flash chromatography twice (SiO₂, 1 % methanol in DCM then SiO₂, 2.5 % methanol in DCM) gave the title compound (3 mg, 2.5 %). ¹H NMR (300 MHz) δ 7.47-

7.28 (m, 8H), 4.5 (m, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.10-1.91 (m, 4H). MS m/z 447, 449, 451 ($M+H$)⁺.

Example 13

5 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid pyridin-4-ylamide

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (400 mg, 1.14 mmol) from Preparation C step (b) was dissolved in toluene and thionyl chloride (816 mg, 6.86 mmol) was added. The reaction mixture was boiled under reflux for 3 hours. Solvent and excess of thionyl chloride were removed by evaporation under reduced pressure and the residue was dissolved in DCM
10 (16 ml). The solution was divided into eight portions and one of these portions was stirred with 4-aminopyridine (15 mg, 0.16 mmol) and triethylamine (29 mg, 0.29 mmol) at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene then ethyl acetate) to give the title compound (5 mg, 8 %, calculated on 1/8 of the starting material). ¹H NMR (500 MHz) δ 9.60
15 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (d, 2H). MS m/z 426, 428, 430 ($M+H$)⁺.

Example 14

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-ethoxyethyl)amide

20 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (110 mg, 0.291 mmol) from Preparation B step (d) was dissolved in 2-ethoxyethylamine (2 ml) and treated as described in Example 1. Chromatography (SiO₂, 1 % methanol in DCM) gave the title compound (77 mg, 63 %). ¹H NMR (300 MHz) δ 7.43 (d, 2H), 7.36-7.25 (m, 6H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.55 (q, 2H), 1.24 (t, 3H). MS m/z 421, 423, 425 ($M+H$)⁺.

25

Example 15

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)amide

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (127 mg, 0.235 mmol) from Preparation B step (d) was dissolved in 2-(4-morpholino)ethylamine (2 ml) and treated as
30 described in Example 1. Filtration through a Silica plug with methanol as eluent and then flash chromatography (SiO₂, 5 % methanol in DCM) gave the title compound (54 mg, 50 %). ¹H NMR (300 MHz) δ 7.43 (d, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 3.74 (b, 4H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (br, 4H). MS m/z 462, 464, 466 ($M+H$)⁺.

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.

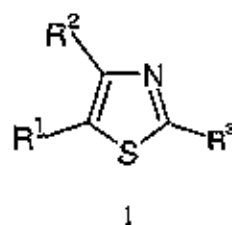
10 $10\mu\text{g}$ of membranes prepared from cells stably transfected with the CB1 gene were suspended in $200\mu\text{l}$ of 100mM NaCl, 5mM MgCl_2 , 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA and $100\mu\text{M}$ GDP. To this was added an EC80 concentration of agonist (CP55940), the required concentration of test compound and $0.1\mu\text{Ci}$ [^{35}S]-GTP γS . 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 MgCl_2 , 50mM NaCl). Filters were then covered with scintillant and counted for the amount of [^{35}S]-GTP γS retained by the filter.

Activity is measured in the absence of all ligands (minimum activity) or in the presence of an EC80 concentration of CP55940 (maximum activity). These activities are 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 GTP γS binding under the conditions used.

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)



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

5 R^1 and R^2 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_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} 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,

10 cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkyl carbamoyl, sulphamoyl, acetyl or two adjacent carbons may be substituted with the group $-O-CH_2-CH_2-O-$; and phenyl optionally substituted by one or more of the following: C_{1-6} alkyl group, trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group $-O-CH_2-CH_2-O-$;

15 and

R^3 represents a group $-X-Y-NR^4R^5$ in which

R^4 and R^5 independently represent:

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by a C_{1-6} alkoxy group or trifluoromethoxy;

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

20 a non-aromatic C_{3-15} carbocyclic group which is optionally substituted by a C_{1-3} alkoxy C_{1-3} alkyl 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

25 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 C₁₋₃alkyl groups or benzyl ;

1-adamantylmethyl;

- 5 a group - (CH₂)_t Het in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₆alkyl group; a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy or halo or Het represents a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

or R⁴ represents H and R⁵ is as defined above;

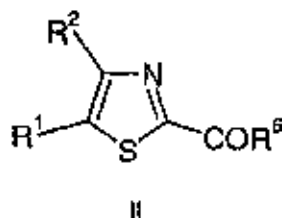
- or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

X is CO or SO₂;

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

- with the proviso that R¹ and R² do not both represent 4-methoxyphenyl and the proviso that when R¹ represents phenyl and R² represents phenyl or 4-fluorophenyl, X is CO and Y is absent then the group NR⁴R⁵ does not represent methyl-[2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]amino, methylpiperazino, 2-[1-methyl-4-piperidinyl]ethylamino; or [2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]amino.

- 25 2. A compound of formula I as represented by formula (II)



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

- R¹ represents phenyl optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₆alkyl group, trifluoromethyl, a C₁₋₆alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group -O-CH₂-CH₂-O- ;

R^2 represents phenyl optionally substituted by one or more of the following: C_{1-6} alkyl group, trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group $-O-CH_2-CH_2-O-$;

and

- 5 R^6 represents 1-piperidinylamino, a C_{3-7} cycloalkylamino group which is optionally substituted by a C_{1-3} alkoxy C_{1-3} alkyl group, pyridylamino wherein the pyridyl ring is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkyl group; a C_{1-6} alkoxy group or trifluoromethoxy; or R^6 represents a C_{1-6} alkylamino group wherein the alkyl chain is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy
- 10 or morpholino;
- with the proviso that when R^1 represents 4-methoxyphenyl and R^2 represents 4-methoxyphenyl then R^6 does not represent 2-(morpholino)ethyl.

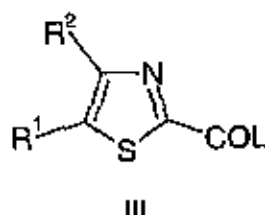
3. A compound selected from one or more of the following:

- 15 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 5-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 5-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 4-(4-bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 20 4-(4-bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 4-(4-methoxyphenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
 25 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 5-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
 4-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

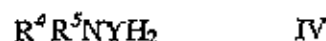
4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-methoxymethylcyclopentyl)-amide;
4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid pyridin-4-ylamide;
4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-ethoxyethyl)amide; and
4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)amide
5 and where applicable, optical isomers, tautomers, stereoisomers and racemates thereof as well
as pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

4. A compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.
- 10 5. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, as defined in any
one of claims 1 to 3 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
6. Use of a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 3 including the
compounds of the proviso in claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment or
15 prophylaxis of conditions associated with obesity.
7. 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,
20 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
25 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 as claimed in any one of claims 1 to 3
including the compounds of the proviso in claim 1 to a patient in need thereof.

8. A process for the preparation of compounds of formula I as claimed in claim 1 in which X is CO comprising reacting a compound of formula III



5 in which R^1 and R^2 are as previously defined and L represents hydroxy, alkoxy or halo with an amine of formula IV



in which Y, R^4 and R^5 are as previously defined 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
 10 25°C to 150°C.

9. Intermediates of formula II selected from one or more of the following:

- 4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester
- 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester
- 15 4-(4-Bromophenyl)-5-phenyl-thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester
- 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester
- 5-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester
- 4-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-thiazole-2-carboxylic acid
- 20 4-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-thiazole-2-carboxylic acid and
- 4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid.

10. A compound as defined in any one of claims 1 to 3 combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress
 25 of obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and atherosclerosis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 03/05542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/426 C07D277/56 C07D417/12 C07D417/04 A61K31/427
A61P25/28

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 377 457 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 11 July 1990 (1990-07-11) cited in the application page 21, line 56 -page 25, line 55; claims	1-5
A		6-10
A	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 August 2000 (2000-08-10) page 8, line 24 -page 16, line 11; claims	1-10
A	EP 1 205 478 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 15 May 2002 (2002-05-15) page 95, line 40 -page 99, line 10; claims	1-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

23 April 2004

Date of mailing of the international search report

12/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5816 Patentweg 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/GB 03/05542

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PERTWEE R G: "PHARMACOLOGY OF CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 8, 1999, pages 635-664, XP009024021 ISSN: 0929-8673 the whole document ---	1-10
P,X	WO 2003/078413 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V., NETH.) 25 September 2003 (2003-09-25) examples -----	1-3,8,9

27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/05542

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The present claims do not meet the requirements of Article 6PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional term "prodrug" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of said claim. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search does not include prodrugs of formula I.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/GB 03/05542

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0377457	A	11-07-1990	AU	631169 B2		19-11-1992
			AU	4768790 A		12-07-1990
			CA	2007133 A1		05-07-1990
			CN	1043936 A		18-07-1990
			EP	0377457 A1		11-07-1990
			FI	900035 A		06-07-1990
			HU	54129 A2		28-01-1991
			JP	3003148 B2		24-01-2000
			JP	3027370 A		05-02-1991
			NO	900032 A		06-07-1990
			PT	92786 A ,B		31-07-1990
			US	5145860 A		08-09-1992
			US	5217971 A		08-06-1993
			US	5229386 A		20-07-1993
			ZA	9000096 A		31-10-1990
			CA	2012716 A1		22-09-1990
			EP	0388909 A2		26-09-1990
			JP	3014569 A		23-01-1991
WO 0046209	A	10-08-2000	FR	2789078 A1		04-08-2000
			FR	2789079 A1		04-08-2000
			AT	252562 T		15-11-2003
			AU	754771 B2		21-11-2002
			AU	2298900 A		25-08-2000
			BG	105749 A		28-02-2002
			BR	0007895 A		30-10-2001
			CA	2358885 A1		10-08-2000
			CN	1346349 T		24-04-2002
			CZ	20012697 A3		17-10-2001
			DE	60006070 D1		27-11-2003
			DK	1150961 T3		01-03-2004
			EE	200100399 A		15-10-2002
			EP	1150961 A1		07-11-2001
			WO	0046209 A1		10-08-2000
			HR	20010564 A1		31-08-2002
			HU	0201278 A2		28-12-2002
			ID	29534 A		06-09-2001
			JP	2002536366 T		29-10-2002
			NO	20013736 A		28-09-2001
			NZ	512886 A		25-10-2002
			PL	350030 A1		21-10-2002
			RU	2216542 C2		20-11-2003
			SK	10872001 A3		03-12-2001
			TR	200102054 T2		21-05-2002
			US	2002188007 A1		12-12-2002
			US	2004039024 A1		26-02-2004
			US	6432984 B1		13-08-2002
			ZA	200105739 A		24-01-2002
EP 1205478	A	15-05-2002	AU	6471300 A		05-03-2001
			CA	2381215 A1		15-02-2001
			EP	1205478 A1		15-05-2002
			WO	0110865 A1		15-02-2001
			JP	2001114690 A		24-04-2001
WO 2003078413	A	25-09-2003	WO	03078413 A1		25-09-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de julio de 2004 (15.07.2004)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/058255 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/428,
C07D 277/56, 417/12, 417/04, A61K 31/427, A61P 25/28

& D Mölndal, Mölndal S-431 83 (SE). GREASLEY,
Peter [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431
83 Mölndal (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2003/005642

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

(22) Fecha de Presentación Internacional:
18 de diciembre de 2003 (18.12.2003)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0230087.9 24 de diciembre de 2002 (24.12.2002) GB

(81) Países designados (nacionales): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, 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];
Södertälje, S-151 85 (SE).

(84) Países designados (regionales): Patente ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, 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

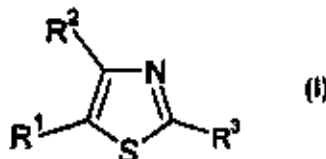
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
BERGGREN, Anna, Ingrid, Kristina [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, Mölndal S-431 83 (SE).
BOSTROM, Stig, Jonas [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, Mölndal S-431 83 (SE). ELEBRING, Stig,
Thomas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, Mölndal
S-431 83 (SE). FALLEFORS, Linda [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, Mölndal S-431 83 (SE).
WILSTERMANN, Johan, Michael [SE/SE]; AstraZeneca R

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para
modificar las reivindicaciones y para volver 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.

(54) Título: DERIVADOS DE 4,5-DIARILITIAZOL COMO LIGANDOS CB-1



(57) Extracto: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I): en la cual R¹ y R² representan independientemente fenilo, tienilo o piridilo y R³ representa un grupo -X-Y-NR⁴R⁵ en el cual X es CO ó SO₂; Y está ausente o representa NH y los demás sustituyentes son como se definen en la descripción, y a su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y neurales, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

23
76

AGENTES TERAPÉUTICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 4,5-diariltiazol-2-carboxamida, a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y neurales, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Se sabe que ciertos moduladores de CB₁ (conocidos como antagonistas o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y neurales (WO01/70700 y EP 656354). No obstante, existe una necesidad de moduladores de CB₁ con propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades DMPK (de distribución, metabolismo y farmacocinéticas) y/o propiedades farmacodinámicas.

Se informa en EP388909 y EP 377457 que ciertas *N*-acil-4,5-diariltiazoles-2-alquilaminas y *N*-acil-4,5-diariltiazoles-2-carboxamidas poseen actividad antitrombótica. Otros tiazoles similares se divulgan en British Journal of Pharmacology (2002), 135(3), 782-788; European Journal of Pharmacology (2000), 391(1/2), 49-54; Bioorganic & Medicinal Chemistry (1999), 7(8), 1559-1565; WO9420475; WO9420476; Journal of Medicinal Chemistry (1994), 37(8), 1189-99; Journal of Pharmacology (1993), 243(2), 179-84; European Journal of Pharmacology (1993 Oct 19), 243(2), 179-84; y el Journal of Medicinal Chemistry (1994 Apr 15), 37(8), 1189-99. Los compuestos divulgados en estos documentos se excluyen de las reivindicaciones de compuestos de la presente invención.

Descripción de la invención

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



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos, en la cual R^1 y R^2 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye, de manera opcional, por uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} 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} alquil carbamoilo, sulfamoilo, acetilo o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$; y fenilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-6} alquilo, trifluorometilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, trifluorometoxi, o halo o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$;

y

R^3 representa un grupo $-X-Y-NR^4R^5$ en el cual

R^4 y R^5 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido, de manera opcional, por un grupo C_{1-6} alcoxi o trifluorometoxi;

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

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático que se sustituye, de manera opcional, por un grupo C_{1-3} alcoxi C_{1-3} alquilo;

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, de manera opcional, por uno o más grupos C₁₋₃alquilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo-(CH₂)_t Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquileo se sustituye, de manera opcional, 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 C₁₋₆alquilo; un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi o halo o Het representa 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, de manera opcional, por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

o R⁴ representa H y R⁵ es como se define más arriba;

o R⁴ y R⁵, 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, de manera opcional, 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; con la restricción que R¹ y R² no representen ambos 4-metoxifenilo y la restricción que cuando R¹ representa fenilo y R² representa fenilo o 4-fluorofenilo, X es CO y Y está ausente, entonces el grupo NR⁴R⁵ no representa metil-[2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]amino, metilpiperazino, 2-[1-metil-4-piperidinil]etilamino; o [2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]amino.

Otros valores de R¹, R² y R³ en compuestos de fórmula I siguen ahora. Se entenderá que tales valores pueden usarse donde se considere apropiado,

con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

En un grupo de compuestos de fórmula I, R^1 representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o dos halos, particularmente cloro o bromo, o por un grupo C_{1-3} alcoxi.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula I, R^1 representa un grupo 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo sustituido, de manera opcional, por uno o más halo.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula I, R^1 representa fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4 diclorofenilo o 7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-ilo.

En un cuarto grupo de compuestos de fórmula I, R^2 representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o dos halos, particularmente cloro o bromo, o por un grupo C_{1-3} alcoxi.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula I, R^2 representa un grupo 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo sustituido, de manera opcional, por uno o más halo.

En un sexto grupo de compuestos de fórmula I, R^2 representa fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4 diclorofenilo o 7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-ilo.

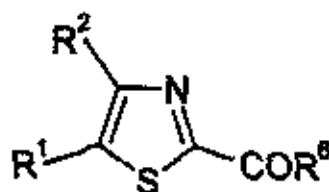
En un séptimo grupo de compuestos de fórmula I, X es CO, Y está ausente y R^3 representa un grupo C_{3-7} cicloalquilamino.

En un octavo grupo de compuestos de fórmula I, X es CO, Y está ausente y R^3 representa piridilamino.

En un noveno grupo de compuestos de fórmula I, X es CO, Y está ausente y R^3 representa un grupo C_{1-6} alquilamino en donde la cadena alquilo se sustituye por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-3} alcoxi, o morfolino.

En un décimo grupo de compuestos de fórmula I, X es CO, Y está ausente y R^3 representa ciclohexilamino, piperidin-1-ilamino, (2-metoximetilciclopentil)amino, piridin-4-ilamino, (2-etoxietil) amino; o (2-(morfolin-4-il)etil)amino.

Un grupo de compuestos de fórmula I se representa por fórmula (II)



II

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos, en la cual

R¹ representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo, trifluorometilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi, o halo o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

R² representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo, trifluorometilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi, o halo o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

y

R⁶ representa 1-piperidinilamino, un grupo C₃₋₇cicloalquilamino que se sustituye, de manera opcional, por un grupo C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquilo, piridilamino en donde el anillo piridilo se sustituye, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo; un grupo C₁₋₆alcoxi o trifluorometoxi; o R⁶ representa un grupo C₁₋₆alquilamino en donde la cadena alquilo se sustituye, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi o morfolino;

con la restricción que cuando R¹ representa 4-metoxifenilo y R² representa 4-metoxifenilo, entonces R⁶ no representa 2-(morfolino)etilo.

Otros valores de R¹, R² y R⁶ en compuestos de fórmula II siguen ahora. Se entenderá que tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

En un grupo de compuestos de fórmula II, R¹ representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o dos halos, particularmente cloro o bromo, o por un grupo C₁₋₃alcoxi.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula II, R¹ representa un grupo 2,3- dihidrobenzo[1,4]dioxinilo sustituido, de manera opcional, por uno o más halo.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula II, R¹ representa fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4 diclorofenilo o 7-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo.

En un cuarto grupo de compuestos de fórmula II, R² representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o dos halos, particularmente cloro o bromo, o por un grupo C₁₋₃alcoxi.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula II, R² representa un grupo 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo sustituido, de manera opcional, por uno o más halo.

En un sexto grupo de compuestos de fórmula II, R² representa fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4 diclorofenilo o 7-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo.

En un séptimo grupo de compuestos de fórmula II, R⁶ representa un grupo C₃₋₇cicloalquilamino.

En un octavo grupo de compuestos de fórmula II, R⁶ representa piridilamino.

En un noveno grupo de compuestos de fórmula II, R⁶ representa un grupo C₁₋₆alquilamino en donde la cadena alquilo se sustituye por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₃alcoxi, o morfolino.

En un décimo grupo de compuestos de fórmula I, R⁶ representa ciclohexilamino, piperidin-1-ilamino, (2-metoximetilciclopentil)amino, piridin-4-ilamino, (2-etoxietil)amino; o (2-(morfolin-4-il)etil)amino.

"Sal farmacéuticamente aceptable", donde tales sales son posibles, incluye las dos sales de adición de ácido 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 alcalino, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico. De principio a fin de esta

especificación y las reivindicaciones anexas, una fórmula química dada o designación abarcará todos sus estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, donde tales isómeros y enantiómeros existen, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos tales como, por ejemplo, hidratos. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, verbigracia cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse por separación de racemato, por ejemplo por cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse por separación de mezclas de isómeros, por ejemplo cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente los estereoisómeros pueden elaborarse por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros se encuentran incluidos en el ámbito de la invención.

Las siguientes definiciones se aplicarán de principio a fin de esta 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 tal 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 "halo" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

Compuestos específicos de la invención son:

ciclohexilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4-(4-metoxifenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

(2-metoximetilciclopentil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piridin-4-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

(2-etoxietil) amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico; y

(2-morfolin-4-il-etil) amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

y, donde se considere apropiado, sus isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

Debe entenderse que la presente invención incluye cada uno de los compuestos anteriores y cualquier combinación de dos o más de estos compuestos, es decir, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17 de estos compuestos.

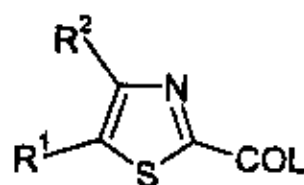
Métodos de preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se indica más adelante de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos. No obstante,

31

la invención no se limita a esos métodos, los compuestos pueden prepararse asimismo como se describe en el arte previo para compuestos relacionados estructuralmente.

Compuestos de fórmula I en la cual X es CO pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



III

en la cual R¹, y R² son como se definen previamente y L representa hidroxí, alcoxi o halo (particularmente cloro o bromo), con una amina de fórmula IV



en la cual R⁴ y R⁵ son como se definen previamente, en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo una carbodiimida, verbigracia 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, y opcionalmente en la presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador alcalino, verbigracia 4-dimetilaminopiridina, a una temperatura en el intervalo entre -25°C a 150°C.

Compuestos de fórmula III pueden prepararse como se describe en los Ejemplos y por otros métodos conocidos por los expertos en el arte. Ciertos compuestos de fórmula II son novedosos y se reivindican como un aspecto más de la presente invención como intermedios útiles.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Personas expertas en el arte notarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionados más arriba en el texto pueden llevarse a cabo en diferente orden, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una etapa diferente en la ruta general (es decir, las transformaciones químicas pueden efectuarse sobre intermedios

32
29)
diferentes a los asociados más arriba en el texto con una reacción particular).

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

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por las vías oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea u otra vía inyectable, sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como un ácido libre, o una sal de adición de base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, en una formulación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente por tratar y 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 son de 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 ofrecer dosis del compuesto activo en el intervalo entre 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se provee asimismo una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

De igual manera los compuestos de la invención pueden combinarse con otros agentes terapéuticos, que son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con obesidad.

Un compuesto de la invención puede combinarse también 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 además con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o estados asociados con obesidad (tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, tolerancia deficiente a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, hepatitis esteatorreica no alcohólica, osteoartritis y algunos cánceres) y estados psiquiátricos y neurales.

De acuerdo con un aspecto más de la invención se provee además una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de 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 neurales tales como demencia, trastornos neurales (verbigracia, esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea). Asimismo los compuestos son potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia, dependencia de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.) y/o síntomas de deshabituación de fármacos de tratamiento (nicotina,

37/321

etanol, cocaína, opioides, etc.). Los compuestos pueden eliminar además el aumento de peso que acompaña normalmente el abandono del tabaco.

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

En un aspecto más la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I (incluidos los compuestos de la restricción) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de 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 neurales tales como demencia, trastornos neurales (verbigracia, esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea) e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia, dependencia de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.) y/o síntomas de deshabitación de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.).

En todavía otro aspecto la presente invención ofrece un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como falta de atención e hiperactividad ADHD, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurales tales como demencia, trastornos neurales (verbigracia, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico y

enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea) e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia, dependencia de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.) y/o síntomas de deshabituación de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, incluidos los compuestos de la restricción, a un paciente necesitado de ello.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad, verbigracia, mediante reducción del apetito y del peso corporal, mantenimiento de la reducción del peso y prevención de de la recuperación del mismo.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de la obesidad tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y aterosclerosis. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un compuesto que afecte la termogénesis, la lipólisis, la absorción de grasa, la saciedad, o la motilidad del intestino. Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la proporción de LDL:HDL o un agente que produzca una disminución de los niveles de circulación de colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina, los compuestos de la invención pueden combinarse además con agentes terapéuticos empleados para tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Los compuestos de la invención pueden usarse conjuntamente con otras terapias para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas con el síndrome metabólico y diabetes tipo 2; éstos incluyen fármacos de biguanida, insulina (análogos de insulina sintética) y antihiper glucémicos

orales (los cuales se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alpha-glucosidasa).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable puede administrarse en asociación con un agente modulador de PPAR.

Los agentes moduladores de PPAR incluyen pero no se limitan a agonista PPAR alpha y/o gamma, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos.

Agonistas apropiados PPAR alpha y/o gamma, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son bien conocidos en el arte.

Además, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con una sulfonilurea. De igual modo la presente invención incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Convenientemente el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina.

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

La presente invención incluye asimismo un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT). De igual manera la presente invención incluye un compuesto de la presente invención en combinación con una resina fijadora de ácido biliar.

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

2037

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

un inhibidor de CETP (proteína transportadora de colesterol éster);

un antagonista de la absorción de colesterol;

un inhibidor de MTP (proteína de transporte de microsomas);

un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta;

un compuesto de fitoesterol;

probucol;

un anti-coagulante;

un ácido graso omega-3;

otro compuesto anti-obesidad;

un compuesto antihipertensor por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alpha adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un bloqueador alpha/beta adrenérgico mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de canales de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

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

un inhibidor de PDK;

o moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y RORalpha;

un SSRI (inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina);

un antagonista de serotonina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo

farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por consiguiente, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto más de la invención se ofrece una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

39

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas unitarias primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas unitarias primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la

manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención, se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Más aún, un compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones asociados con obesidad (tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, tolerancia deficiente a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, hepatitis esteatorreica no alcohólica, osteoartritis y algunos cánceres) y afecciones psiquiátricas y neurales.

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masa se registraron en un espectrómetro Micromass ZQ single quadrupole o Micromass LCZ single quadrupole, los dos equipados con una interfaz de electroaspersión asistida neumáticamente (LC-MS). Las mediciones ^1H NMR se llevaron a cabo en un Varian Mercury 300, Varian Unity plus 400 o un Varian INOVA 500, que operaban a ^1H frecuencias de 300, 400 y 500 MHz respectivamente. Las variaciones químicas se dan en ppm con CDCl_3 como estándar interno, si no se establece algo más. La purificación se realizó por HPLC semipreparativa si no se establece algo más. Se emplearon dos sistemas diferentes de HPLC semipreparativa:

(a) El sistema Shimadzu estaba equipado con una columna Waters x Terra 19 x 100 mm C₁₈, 5 µm y un espectrómetro de masa QP 8000 single quadrupole. El colector de fracciones se disparó por masa. La fase móvil usada fue acetonitrilo y solución amortiguadora (0.1 M NH₄OAc: acetonitrilo 95:5).

(b) El sistema Waters Prep LC 2000 estaba equipado con una columna HICROM, 21.1 x 250 mm C₈, 7 µm. El sistema estaba equipado con un detector UV (Detector de Absorbencia Dual λ Waters 2487). La fase móvil usada fue acetonitrilo y solución amortiguadora (0.1 M NH₄OAc:acetonitrilo 95:5).

El calentamiento en microondas se realizó usando calentamiento de nodo único en un Smith Creator o Smith Synthesizer de Personal Chemistry, Uppsala, Suecia.

Listado de Abreviaturas

DCM	diclorometano
t	triplete
s	singlete
d	doublete
q	cuartete
m	múltiplete
br	amplio
dd	doblete de doblete
p	pentete

Síntesis de intermedios

Preparación A

(a) 2-Bromo-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)etanona

Bromo (1 M en ácido acético, 4.66 ml, 4.66 mmol) se agregó gota a gota a 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)etanona (1.27 g, 4.23 mmol) disuelta en ácido acético (15 ml) agitando a la temperatura de la sala. Luego de agitar a la temperatura de la sala durante 2.5 horas se agregó una porción adicional

de bromo (0.2 eq, 1 M en ácido acético) y la mezcla se agitó durante 3.5 horas más. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con DCM, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para producir el producto crudo (1.59 g, 99%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ 7.49-7.45 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 4H), 6.19 (s, 1H). MS m/z 375, 377, 379, 381 (M-H) $^-$.

(b) 2-Bromo-2-(7-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-feniletanona
2-(7-Bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-feniletanona (500 mg, 1.50 mmol) se disolvió en ácido acético (7 ml) y se trató con bromo (263 mg, 1.65 mmol) como se describe en el paso de Preparación A (a). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se desarrolló como se describe en el paso de Preparación A (a) para producir el producto crudo (576 mg, 93 %). MS m/z 409, 411, 413 (M-H) $^-$.

Preparación B

Los materiales de partida para Preparación B se obtuvieron comercialmente o se prepararon como se describe en Preparación A.

(a) Éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico

Tiooxamato de etilo (75 mg, 0.56 mmol) se agregó a una solución de 2-bromo-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)etanona (212 mg, 0.56 mmol) del paso (a) de Preparación A en etanol (10 mL). La mezcla se sometió a calentamiento en microondas 120°C durante 80 minutos. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó acetonitrilo frío al residuo. El precipitado se extrajo por filtración, se concentró la solución y el residuo se cromatografió (SiO_2 , heptano: acetato de etilo 5:1) para producir uno de los compuestos del título (43.5 mg, 19%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 1.45 (t, 3H). MS m/z 412, 414, 416 (M+H) $^+$.

(b) Éster etílico de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico

Tiooxamato de etilo (76 mg, 0.58 mmol) se agregó a una solución de 2-bromo-2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)etanona (220 mg, 0.58 mmol) del paso (a) de Preparación A en etanol (10mL). La mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 20 minutos. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó acetonitrilo frío al residuo. El producto precipitado se extrajo por filtración como un sólido blanco (53.8 mg, 22%). ¹H-NMR (C₃D₇NO, 400 MHz) δ 8.38 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.21 (t, 3H). MS *m/z* 412, 414, 416 (M+H)⁺.

(c) Éster etílico de ácido 4-(4-bromofenil)-5-fenil-tiazol-2-carboxílico

Tiooxamato de etilo (167 mg, 1.26 mmol) se agregó a una solución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-fenil-etanona (578 mg, 1.16 mmol) en etanol (25 ml). La mezcla se sometió a calentamiento en microondas 150°C durante 20 minutos. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se agregó cloroformo y el precipitado formado se extrajo por filtración. El residuo concentrado se cromatografió (SiO₂, heptano: acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título (272 mg, 60%). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.48-7.38 (m, 9H), 4.55 (q, 2H), 1.51 (t, 3H). MS *m/z* 389 (M+H)⁺.

(d) Éter etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Tiooxamato de etilo (203 mg, 1.52 mmol) se agregó a una solución de 2-bromo-1,2-bis-(4-clorofenil)etanona (525 mg, 1.07 mmol) en etanol (25ml). La mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 10 minutos. Se agregó 0.13 eq. adicional de tiooxamato de etilo, y la mezcla se calentó por otros 5 minutos a 150°C usando calentamiento en microondas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se agregó cloroformo y el precipitado formado se extrajo por filtración. El residuo concentrado se cromatografió (SiO₂, heptano: acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título (233 mg, 58%). ¹H-NMR (500 MHz) δ 7.48 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 4H), 4.54 (q, 2H), 1.49 (t, 3H). MS *m/z* 378, 380, 382 (M+H)⁺.

(e) Éster etílico de 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico

Tiooxamato de etilo (195 mg, 1.46 mmol) se agregó a una solución de 2-bromo-1,2-bis-(4-metoxifenil)etanona (490 mg, 1.46 mmol) en etanol (25 ml). La mezcla se sometió a calentamiento en microondas 150°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó heptano: acetato de etilo (5:1) al residuo y las impurezas no disueltas se extrajeron por filtración antes de que el residuo se concentrara y cromatografiará (SiO₂, heptano: acetato de etilo 5:1) para producir el compuesto sin purificar del título (317 mg, 52 % pureza, 31 %). MS *m/z* 370 (M+H)⁺. El material impuro se tomó en el siguiente paso sin más purificación.

(f) Éster etílico de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico y éster etílico de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-feniltiazol-2-carboxílico

2-Bromo-2-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-feniletanona (400 mg, 0.97 mmol) del paso (b) de Preparación A se trató como se describe en el paso (a) de Preparación B pero se calentó a 150°C durante 1 hora usando calentamiento en microondas. La purificación por el sistema de HPLC semipreparatoria (a) produjo los dos compuestos del título (30 mg, 6.8 %) y (22 mg, 5.0%). ¹H-NMR (300 MHz) δ 7.30 (s, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.26 (q, 4H), 1.45 (t, 3H) y δ 7.76 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 6H), 1.24 (t, 3H).

Preparación C

(a) Ácido 5-(4-cloro-fenil)-4-(2,4-diclorofenil)-tiazol-2-carboxílico o ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-diclorofenil)-tiazol-2-carboxílico

Hidróxido de sodio (109 mg, 2.73 mmol) se agregó a una solución éster etílico de ácido 5-(4-cloro-fenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico (75.0 mg, 0.18 mmol) del paso (b) de Preparación B en etanol (3mL). La mezcla se hizo refluir durante 2 horas, en seguida se dejó alcanzar la temperatura de la sala y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico (aq, 2 M, 25 ml) y la mezcla se agitó

de un día para otro. La solución se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto crudo del título (68 mg, 97 %). MS m/z 384, 386, 388 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. El producto crudo se usó en los pasos descritos a continuación sin más purificación.

(b) Ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (486 mg, 1.28 mmol) del paso (d) de Preparación B se trató como se describe en el paso (a) de Preparación C, pero se hizo refluír durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desarrolló como se describe en el paso (a) de Preparación C, pero no se agitó de un día para otro, para producir el compuesto del título (434 mg, 97%). MS m/z 350, 352, 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. El producto crudo se usó sin más purificación.

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1

Ciclohexilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o ciclohexilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico (24 mg, 0.058 mmol) del paso (a) de Preparación B se disolvió en ciclohexilamina (3 mL, 26.2 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 15 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO_2 , heptano: acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título (24 mg, 82%). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.46 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.48-1.16 (m, 5H). MS m/z 463, 465, 467, 469 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

4/1

Ejemplo 2

Piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico (42 mg, 0.10 mmol) del paso (a) de Preparación B se disolvió en *N*-aminopiperidina (3 mL, 27.8 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 30 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO₂, tolueno: acetato de etilo 1:0 → 5:1) para producir el compuesto del título (24 mg, 51%). ¹H-NMR (500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.45 (m, 2H). MS *m/z* 466, 468, 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico

Ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico o ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico (51 mg, 0.13 mmol) del paso (a) de Preparación C y 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0.013 mmol) se disolvieron en DCM (9ml) y DMF (0.5 ml). La solución se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota una mezcla de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (32 mg, 0.16 mmol) en DCM (0.5 ml). Después de 15 minutos se agregó gota a gota *N*-aminopiperidina (16 µl, 0.15 mmol) en DCM (0.5 ml). Se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura de la sala, y se agitó de un día para otro. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (aq), se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO₂, tolueno: acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título (20 mg, 31%). ¹H-NMR

(500 MHz) δ 8.21 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 2.96 (br, 4H), 1.77 (br, 4H), 1.46 (br, 2H). MS m/z 466, 468, 470 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 4

Ciclohexilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico (52 mg, 0.14 mmol) del paso (C) de Preparación B se disolvió en ciclohexilamina (2 ml, 17.5 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 10 minutos. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO₂, tolueno) para producir el compuesto del título (40 mg, 68%). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 7H), 2.04 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS m/z 441, 443 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 5

Piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico

Éster etílico de 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico (27 mg, 0.070 mmol) del paso (c) de Preparación B se disolvió en *N*-aminopiperidina (1.5 ml, 13.9 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 25 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida y se cromatografió (SiO₂, tolueno: acetato de etilo 5: 1) para producir el compuesto del título (14 mg, 45%). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 7H), 2.91 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.47 (m, 2H). MS m/z 442, 444 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 6

Ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (50 mg, 0.13 mmol) del paso (d) de Preparación B se disolvió en ciclohexilamina (3ml, 26.2 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 180°C durante 30 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida y el

residuo se cromatografió (SiO_2 , tolueno: acetato de etilo 19:1) para producir el compuesto del título (53 mg, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 7.42 (m, 2H), 7.35- 7.22 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS m/z 431, 433, 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7

Piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (55 mg, 0.14 mmol) del paso (d) de Preparación B se disolvió en *N*-aminopiperidina (2 ml, 18.5 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 30 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO_2 , tolueno: acetato de etilo 19:1 $\rightarrow$ 5:1) para producir el compuesto del título (26 mg, 41%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 7.98 (bs, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 6H), 2.91 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.47 (m, 2H). MS m/z 432, 434, 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 8

Ciclohexilamida ácido 4-(4-metoxifenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4-(4-metoxifenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico (51 mg, 0.15 mmol) se disolvió en ciclohexilamina (4ml, 35.0 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 180°C durante 20 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió dos veces (SiO_2 , tolueno: acetato de etilo 19:1 luego SiO_2 , tolueno: acetato de etilo 5:1) para producir el compuesto del título (37 mg, 62%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS m/z 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 9

Ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico

El éster etílico crudo de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico (54 mg, 0.03 mmol) del paso (e) de Preparación B se disolvió en

ciclohexilamina (3 ml, 26.2 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 180°C durante 2 horas. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por sistema HPLC semipreparativa (b) para producir el compuesto del título (26 mg, 81%). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 5H). MS *m/z* 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

Piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico

El éster etílico crudo de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico (58 mg, 0.08 mmol) del paso (e) de Preparación B se disolvió en *N*-aminopiperidina (3 ml, 27.8 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 3 horas. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatógrafió (SiO₂, heptano: acetato de etilo 3:1). El producto no era completamente puro y otra purificación por el sistema de HPLC semipreparativa (b) produjo el compuesto del título (12 mg, 36%). ¹H-NMR (400 MHz) δ 7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 4H), 3.83 (s, 6H), 3.68 (br, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.49 (m, 2H). MS *m/z* 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico o piperidin-1-ilamida de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-fenil-tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-fenil-tiazol-2-carboxílico (29 mg, 0.065 mmol) del paso (f) de Preparación B se trató y se desarrolló como se describe en Ejemplo 2. Cromatografía de destello (SiO₂, hexano: acetato de etilo 2:1) produjo el compuesto del título (13 mg, 40%). ¹H-NMR (300 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.27 (m,

4H), 2.87 (m, 4H), 1.76 (p, 4H) 1.49-1.38 (m, 2H). MS m/z 500, 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

(2-Metoximetilciclopentil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

El compuesto del título se aisló cuando éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (100 mg, 264 μ mol) del paso (d) de Preparación B se trató con (R)-(+)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinamina (2 ml) como se describe en Ejemplo 1 a 180°C durante 15 minutos. La purificación por cromatografía de destello (SiO₂, 1 % metanol en DCM, luego SiO₂, 2.5 % metanol en DCM) produjo el compuesto del título (3 mg, 2.5%). ¹H NMR (300 MHz) δ 7.47-7.28 (m, 8H), 4.5 (m, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.10-1.91 (m, 4H). MS m/z 447, 449, 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

Piridin-4-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (400 mg, 1.14 μ mol) del paso (b) de Preparación C se disolvió en tolueno y se agregó cloruro de tionilo (816 mg, 6.86 μ mol). La mezcla de reacción se hirvió bajo reflujo durante 3 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se eliminaron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (16 ml). La solución se dividió en ocho porciones y una de estas porciones se agitó con 4-aminopiridina (15 mg, 0.16 μ mol) y trietilamina (29 mg, 0.29 μ mol) a la temperatura de la sala de un día para otro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, tolueno, luego acetato de etilo) para producir el compuesto del título (5 mg, 8 %, calculado en un 1/8 del material de partida). ¹H NMR (500MHz) δ 9.60 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (d, 2H). MS m/z 426, 428, 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

(2-Etoxietyl)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (110 mg, 0.291 mmol) del paso (d) de Preparación B se disolvió en 2-etoxietilamina (2 ml) y se trató como se describe en Ejemplo 1. Cromatografía (SiO_2 , 1 % metanol en DCM) produjo el compuesto del título (77 mg, 63%). ^1H NMR (300 MHz) δ 7.43 (d, 2H), 7.36-7.25 (m, 6H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.55 (q, 2H), 1.24 (t, 3H). MS m/z 421, 423, 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 15

(2-Morfolin-4-il-etil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (127 mg, 0.235 mmol) del paso (d) de Preparación B se disolvió en 2-(4-morfolino)etilamina (2 ml) y se trató como se describe en Ejemplo 1. La filtración a través de un tapón de sílice con metanol como eluyente y, en seguida, cromatografía de destello (SiO_2 , 5 % metanol en DCM) produjo el compuesto del título (54 mg, 50 %). ^1H NMR (300 MHz) δ 7.43 (d, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 3.74 (b, 4H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (br, 4H). MS m/z 462, 464, 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Actividad Farmacológica

Los compuestos de la presente invención son activos contra el producto receptor del gen CB1.

La afinidad de los compuestos de la invención para receptores centrales cannabinoides es demostrable en los métodos descritos en Devane et al, Molecular Pharmacology, 1988, 34,605 o los descritos en WO01/70700 o EP 656354. Alternativamente, el estudio clínico debe llevarse a cabo en la siguiente forma.

10 μg de membranas preparadas de células transinfectadas en forma estable con el gen CB1 se suspendieron en 200 μl de 100mM NaCl, 5mM MgCl_2 ,

1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA y 100 μ M GDP. A esto se agregó una concentración EC_{80} de agonista (CP55940), la concentración requerida de compuesto de prueba y 0.1 μ Ci [35 S]-GTP γ S. Se dejó avanzar la reacción a 30°C durante 45 minutos. Entonces se transfirieron muestras a los filtros GF/B usando un cosechador de células y se lavaron con solución amortiguadora de lavado (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). En seguida los filtros se cubrieron con escintilante y se contaron para una cantidad de [35 S]-GTP γ S retenida por el filtro.

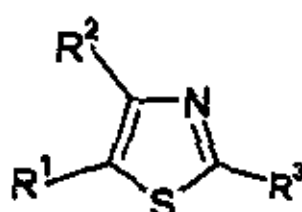
La actividad se mide en la ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en la presencia de una concentración EC_{80} de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se fijan en 0% y 100% de actividad respectivamente. Con diferentes concentraciones de ligando nuevo, se calcula la actividad como porcentaje de la actividad máxima y se grafica. Los datos se ajustan usando la ecuación $y=A+((B-A)/1+((C/x) UD))$ y el valor IC_{50} determinado como la concentración requerida para producir la mitad de la inhibición máxima de fijación GTP γ S bajo las condiciones empleadas.

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

Compuestos muy preferidos poseen una $IC_{50} < 200$ nanomolar.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I)



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos, en la cual R^1 y R^2 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye, de manera opcional, por uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} 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} alcoxicarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquilcarbamoilo, sulfamoilo, acetilo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$; y fenilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-6} alquilo, trifluorometilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, trifluorometoxi, o halo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$;

y

R^3 representa un grupo $-X-Y-NR^4R^5$ en el cual

R^4 y R^5 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido, de manera opcional, por un grupo C_{1-6} alcoxi o trifluorometoxi;

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

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, que se sustituye, de manera opcional, por un grupo C_{1-3} alcoxi C_{1-3} alquilo;

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

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 uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

antraceno;

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, de manera opcional, por uno o más grupos C₁₋₃alquilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo-(CH₂)_t Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilo se sustituye, de manera opcional, 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 C₁₋₆alquilo; un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi o halo o Het representa 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, de manera opcional, por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

o R⁴ representa H y R⁵ es como se define más arriba;

o R⁴ y R⁵, 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, de manera opcional, por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo o bencilo;

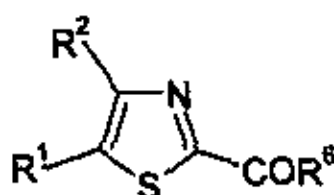
X es CO ó SO₂;

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

con la restricción que R¹ y R² no representen ambos 4-metoxifenilo y la restricción que cuando R¹ representa fenilo y R² representa fenilo ó 4-fluorofenilo, X es CO y Y está ausente, entonces el grupo NR⁴R⁵ no represente metil-[2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]amino, metilpiperazino,

2-[1-metil-4-piperidinil]etilamino; o [2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil] amino.

2. Un compuesto de fórmula I como se representa por la fórmula (II)



II

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos, en la cual

R¹ representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo, trifluorometilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi, o halo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

R² representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo, trifluorometilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi, o halo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

y

R⁶ representa 1-piperidinilamino, un grupo C₃₋₇cicloalquilamino que se sustituye, de manera opcional, por un grupo C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquilo, piridilamino, en donde el anillo piridilo se sustituye, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo; un grupo C₁₋₆alcoxi o trifluorometoxi; o R⁶ representa un grupo C₁₋₆alquilamino en donde la cadena alquilo se sustituye, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi o morfolino;

con la restricción que cuando R¹ representa 4-metoxifenilo y R² representa 4-metoxifenilo, entonces R⁶ no represente 2-(morfolino)etilo.

3. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

ciclohexilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4-(4-metoxifenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

(2-metoximetilciclopentil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piridin-4-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

(2-etoxietil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico; y

(2-morfolin-4-il-etil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

y, donde se considere aplicable, sus isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

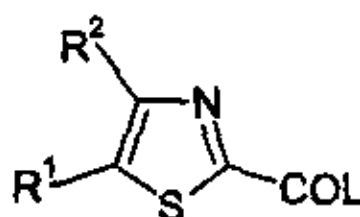
4. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en cualquier reivindicación precedente para uso como un medicamento.

5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

6. Uso de un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, incluidos los compuestos de la restricción en la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la obesidad.

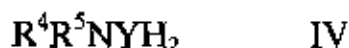
7. Un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurales tales como demencia, trastornos neurales (verbigracia, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea), y abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia, dependencia de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.) y/o síntomas de deshabitación de fármacos de tratamiento (nicotina, etanol, cocaína, opioides, etc.), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, incluidos los compuestos de la restricción en la reivindicación 1, a un paciente necesitado de ello.

8. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en la cual X es CO, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



III

en la cual R^1 , y R^2 son como se definen previamente y L representa hidroxilo, alcoxi o halo, con una amina de fórmula IV



en la cual Y, R^4 y R^5 son como se definen previamente, en un disolvente inerte en la presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en la presencia de un catalizador a una temperatura en el intervalo entre -25°C a 150°C .

9. Intermedios de fórmula II seleccionados de uno o más de los siguientes:

éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 4-(4-bromofenil)-5-fenil-tiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ácido 5-(4-cloro-fenil)-4-(2,4-diclorofenil)-tiazol-2-carboxílico;

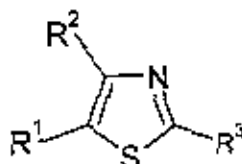
ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-diclorofenil)-tiazol-2-carboxílico y

ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico.

10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, combinado con otro agente terapéutico que es útil en

Claims:

1. A compound of formula (I)



I

- 5 and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and solvates thereof, in which
 R¹ and R² independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally
 substituted by one, two or three groups represented by Z;
 Z represents a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl,
 trifluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C₁₋₃
 10 alkylamino, mono or di C₁₋₃alkylamido, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy,
 cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl, sulphamoyl, acetyl or two adjacent
 carbons may be substituted with the group -O-CH₂-CH₂-O-; and phenyl optionally
 substituted by one or more of the following: C₁₋₆alkyl group, trifluoromethyl, a C₁₋₆alkoxy
 group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group -
 15 O-CH₂-CH₂-O-;
 and
 R³ represents a group -X-Y-NR⁴R⁵ in which
 R⁴ and R⁵ independently represent:
 a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by a C₁₋₆alkoxy group or trifluoromethoxy;
 20 an (amino)C₁₋₄alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C₁₋₃
 alkyl groups;
 a non-aromatic C₃₋₁₂carbocyclic group which is optionally substituted by a C₁₋₃alkoxyC₁₋₃
 alkyl group;
 a (C₃₋₁₂cycloalkyl)C₁₋₃alkyl- group;
 25 a group -(CH₂)_r(phenyl)_s in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2
 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one, two or three groups
 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 or benzyl ;

1-adamantylmethyl;

- 5 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_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy or halo or Het represents 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 ;

or R^4 represents H and R^5 is as defined above;

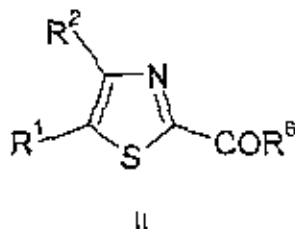
- or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one 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;

- with the proviso that R^1 and R^2 do not both represent 4-methoxyphenyl and the proviso that when R^1 represents phenyl and R^2 represents phenyl or 4-fluorophenyl, X is CO and Y is absent then the group NR^4R^5 does not represent methyl-[2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]amino, methylpiperazino, 2-[1-methyl-4-piperidinyl]ethylamino; or [2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]amino.

- 25 2. A compound of formula I as represented by formula (II)



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

- R^1 represents phenyl optionally substituted by one or more of the following: C_{1-3} alkyl group, trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group $-O-CH_2-CH_2-O-$;

R^2 represents phenyl optionally substituted by one or more of the following: C_{1-6} alkyl group, trifluoromethyl, a C_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy, or halo or two adjacent carbons may be substituted with the group $-O-CH_2-CH_2-O-$;

and

- 5 R^6 represents 1-piperidinylamino, a C_{3-7} cycloalkylamino group which is optionally substituted by a C_{1-3} alkoxy C_{1-3} alkyl group, pyridylamino wherein the pyridyl ring is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkyl group; a C_{1-6} alkoxy group or trifluoromethoxy; or R^6 represents a C_{1-6} alkylamino group wherein the alkyl chain is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkoxy group, trifluoromethoxy
- 10 or morpholino;
- with the proviso that when R^1 represents 4-methoxyphenyl and R^2 represents 4-methoxyphenyl then R^6 does not represent 2-(morpholino)ethyl.

3. A compound selected from one or more of the following:

- 15 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
5-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
4-(4-chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
5-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
4-(4-bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
- 20 4-(4-bromophenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
4-(4-methoxyphenyl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid cyclohexylamide;
- 25 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)thiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
5-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
4-(7-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-methoxymethylcyclopentyl)-amide;

4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid pyridin-4-ylamide;

4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-ethoxyethyl)amide; and

4,5-bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)amide

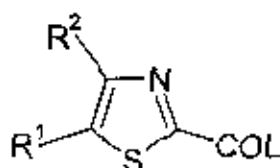
5 and where applicable, optical isomers, tautomers, stereoisomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

4. A compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.

10 5. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 3 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

6. Use of a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 3 including the compounds of the proviso in claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment or
15 prophylaxis of conditions associated with obesity.

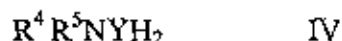
7. A process for the preparation of compounds of formula I as claimed in claim 1 in which X is CO comprising reacting a compound of formula III



III

20

in which R^1 , and R^2 are as previously defined and L represents hydroxy, alkoxy or halo with an amine of formula IV



in which Y, R^4 and R^5 are as previously defined in an inert solvent in the presence of a
25 coupling agent and optionally in the presence of a catalyst at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

8. Intermediates of formula II selected from one or more of the following:

4-(4-Chlorophenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

4-(4-Bromophenyl)-5-phenyl-thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

5 5-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

4-(7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-phenylthiazole-2-carboxylic acid ethyl ester

5-(4-Chloro-phenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-thiazole-2-carboxylic acid

4-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-thiazole-2-carboxylic acid and

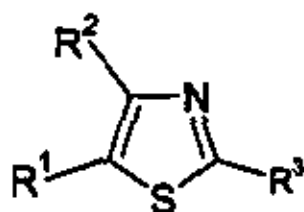
4,5-Bis-(4-chlorophenyl)thiazole-2-carboxylic acid .

10

9. A compound as defined in any one of claims 1 to 3 combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and atherosclerosis.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula(I)



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos, en la cual R^1 y R^2 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye, de manera opcional, por uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} 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} alcoxicarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C_{1-3} alquil carbamoilo, sulfamoilo, acetilo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$; y fenilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-6} alquilo, trifluorometilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, trifluorometoxi, o halo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$;

y

R^3 representa un grupo $-X-Y-NR^4R^5$ en el cual

R^4 y R^5 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido, de manera opcional, por un grupo C_{1-6} alcoxi o trifluorometoxi;

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

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, que se sustituye, de manera opcional, por un grupo C_{1-3} alcoxi C_{1-3} alquilo;

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

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, de manera opcional, por uno o más grupos C_{1-3} alquilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquileo se sustituye, de manera opcional, 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_{1-6} alquilo; un grupo C_{1-6} alcoxi, trifluorometoxi o halo o Het representa 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, de manera opcional, por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxí o bencilo;

o R^4 representa H y R^5 es como se define más arriba;

o R^4 y R^5 , 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, de manera opcional, por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxí o bencilo;

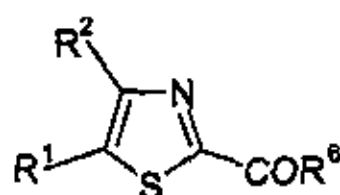
X es CO ó SO_2 ;

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

con la restricción que R^1 y R^2 no representen ambos 4-metoxifenilo y la restricción que cuando R^1 representa fenilo y R^2 representa fenilo ó 4-fluorofenilo, X es CO y Y está ausente, entonces el grupo NR^4R^5 no represente metil-[2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]amino, metilpiperazino,

2-[1-metil-4-piperidinil]etilamino; o [2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]amino.

2. Un compuesto de fórmula I como se representa por la fórmula (II)



II

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos, en la cual

R¹ representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo, trifluorometilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi, o halo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

R² representa fenilo sustituido, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo, trifluorometilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi, o halo, o dos carbonos adyacentes pueden sustituirse con el grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

y

R⁶ representa 1-piperidinilamino, un grupo C₃₋₇cicloalquilamino que se sustituye, de manera opcional, por un grupo C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquilo, piridilamino, en donde el anillo piridilo se sustituye, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo; un grupo C₁₋₆alcoxi o trifluorometoxi; o R⁶ representa un grupo C₁₋₆alquilamino en donde la cadena alquilo se sustituye, de manera opcional, por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alcoxi, trifluorometoxi o morfolino; con la restricción que cuando R¹ representa 4-metoxifenilo y R² representa 4-metoxifenilo, entonces R⁶ no represente 2-(morfolino)etilo.

3. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

ciclohexilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(4-bromofenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4-(4-metoxifenil)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

ciclohexilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)tiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico;

piperidin-1-ilamida de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-feniltiazol-2-carboxílico;

(2-metoximetilciclopentil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

piridin-4-ilamida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

(2-etoxietil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico; y

(2-morfolin-4-il-etil)amida de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;

y, donde se considere aplicable, sus isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

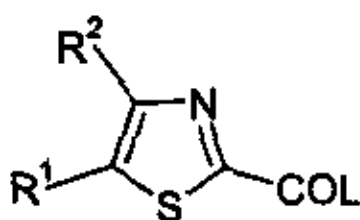
4. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en cualquier reivindicación precedente para uso como un medicamento.

71

5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

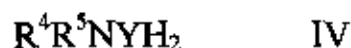
6. Uso de un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, incluidos los compuestos de la restricción en la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la obesidad.

7. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en la cual X es CO, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



III

en la cual R¹, y R² son como se definen previamente y L representa hidróxi, alcoxi o halo, con una amina de fórmula IV



en la cual Y, R⁴ y R⁵ son como se definen previamente, en un disolvente inerte en la presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en la presencia de un catalizador a una temperatura en el intervalo entre -25°C a 150°C.

8. Intermedios de fórmula II seleccionados de uno o más de los siguientes:

éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-carboxílico;

éster etílico de ácido 4-(4-bromofenil)-5-fenil-tiazol-2-carboxílico;
éster etílico de ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico;
éster etílico de ácido 5-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-4-feniltiazol-2-carboxílico;
éster etílico de ácido 4-(7-bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-5-feniltiazol-2-carboxílico;
ácido 5-(4-cloro-fenil)-4-(2,4-diclorofenil)-tiazol-2-carboxílico;
ácido 4-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-diclorofenil)-tiazol-2-carboxílico y
ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico.

9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, combinado con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de obesidad tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y aterosclerosis.

HP 23

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100940-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB03/05542	International filing date (day/month/year) 18/12/2003	Priority date (day/month/year) 24/12/1992	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/426		CLASS	DATE
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		ANKOM	07 OCT 2004 GIPS
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.		DATA ☒ ENTERED ☐ FINAL ☐ CHECK	
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> 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 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items:			
I ☒ Basis of the report 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 Article 35(2) 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 25/06/2004		Date of completion of this report 30/09/2004	
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465		Authorized officer GELLIE R R Tel. (+49-89) 2399 2828	



XX

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB03/05542

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

(Informe sustentado de acuerdo con la nota del presidente del editor de la Organización Europea de Patentes (EPO) en el OJ11/2001)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100940-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. de Expediente Internacional PCT/GB03/05542	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 18/12/2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24/12/2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K31/426		
Solicitante ASTRAZENECA AB et al.		

- Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
- Este INFORME comprende un total de 2 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.

- 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 25/06/2004	Fecha de la conclusión de este informe 30/09/2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional IPEA  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+ 49-89) 2399-4465	Empleado Autorizado GELLIE B R Tel.: (+ 49-89) 2399 2828



**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional

PCT/GB03/05542

I. Base del Informe

La base de este informe de examen preliminar la constituye la solicitud tal como se radicó originalmente.

III. Ausencia de formulación de opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva o ser aplicable industrialmente no ha sido objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no se han investigado (Artículo 17(2) (a) ó (3) y Regla 66.1 (e) PCT); véase también el informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada bajo Regla 66.2(a)(ii) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

En la medida en que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (véase ítem III más arriba), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en por lo menos algunas de las reivindicaciones, que han sido objeto de un informe de búsqueda internacional, no parece satisfacer los criterios mencionados en Artículo 33(1) PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o implicar actividad inventiva (véase informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias de reivindicación correspondientes).

PCT REQUEST

1/6

100940-1 WO

Duplicate of original printed on 21.12.2003 03:54:49 PM

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 01.11.2003)
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	100940-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW 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 HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY 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

Duplicate of original printed on 21.12.2003 03:54:49 PM

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:	AstraZeneca R&D Molndal 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:	AstraZeneca R&D Molndal 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:	AstraZeneca R&D Molndal Molndal S-431 83 Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

100946.1 WQ

Duplicate of original printed on 21.12.2003 03:54:49 PM

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)	FALLEFORS, Linda
III-5-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal Molndal S-431 83 Sweden
III-5-6	State of nationality	SE
III-5-7	State of residence	SE
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)	WILSTERMANN, Johan, Michael
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)	GREASLEY, Peter
III-7-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden
III-7-6	State of nationality	GB
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:	
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property P O Box 272 Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4GR United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

4/6

10094041 WO

Duplicate of original printed on 21.12.2003 03:54:49 PM

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: BW 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 HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI 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 BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY 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	24 December 2002 (24.12.2002)
VI-1-2	Number	0230087.9
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

5/6

100940-1 WO

Duplicate of original printed on 21.12.2003 03:54:49 PM

VIII	Declarations	<i>Number of declarations</i>	
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	<i>number of sheets</i>	<i>electronic file(s) attached</i>
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	23	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	35	
	Accompanying items	<i>paper document(s) attached</i>	<i>electronic file(s) attached</i>
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Thomas Kerr MILLER	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

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.

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 100940-1 WO	
International application No. PCT/GB2003/005542	International filing date (day/month/year) 18 December 2003 (18.12.2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 24 December 2002 (24.12.2002)	
Title of invention 4,5-DIARYLTHIAZOLE DERIVATIVES AS CB-1 LIGANDS	
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 SE-151 85 Södertälje Sweden	
Telephone No. +46 8 553 260 00	
Facsimile No. +46 8 553 288 20	
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, Greater London W1K 1LN United Kingdom	
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 AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal 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.)

BOSTRÖM, Stig, Jonas
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (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.)

ELEBRING, Stig, Thomas
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (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.)

FÄLLEFORS, Linda
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (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.)

WILSTERMANN, Johan, Michael
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SE☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3

International application No.
PCT/GB2003/005542

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.)

GREASLEY, Peter
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
SwedenState (that is, country) of nationality:
GBState (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 representative
 and ☐ 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.)

AstraZeneca
 Global Intellectual Property
 SE-151 85 Södertälje
 Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

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 filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ 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 the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* 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 filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

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. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: GA 19489, GA 41518 | 8. ☐ other (specify): |

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).

Södertälje, 23 June 2004

Christer Wahiström

Christer Wahiström
AstraZeneca, Global Intellectual Property

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 time limit 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.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

44 80

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pals: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

**4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo**

Lo cual certifica

5. en Estocolmo

6. el 23.5.2005

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 1131

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Anna Ingrid Kristina BERGGREN
Stig Jonas BOSTRÖM
Stig Thomas ELEBRING
Linda FÄLLEFORS
Johan Michael WILSTERMANN
Peter GREASLEY

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden
(same address for all inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

4,5-DIARYLTHIAZOLE DERIVATIVES AS CB-1 LIGANDS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

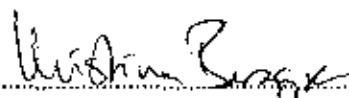
AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

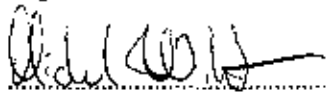
domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


Anna Ingrid Kristina BERGGREN


Stig Thomas ELEBRING


Johan Michael WILSTERMANN

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

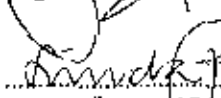
Declaro asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

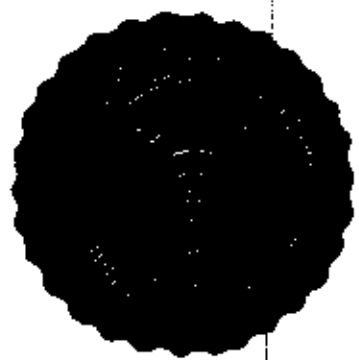

Stig Jonas BOSTRÖM


Linda FÄLLEFORS


Peter GREASLEY

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

100940 co 84



475 90

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL
DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCION.
OTORGADO POR LOS INVENTORES: ANNA INGRID KRISTINA
BERGGREN, STIG JONAS BOSTRÖM, STIG THOMAS ELEBRING, LINDA
FÄLLEFORS, JOHAN MICHAEL WILSTERMANN Y PETER GREASLEY, A
LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85
SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o 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 las mismas, 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.

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 desistir 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 creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, 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. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, mis (nuestras) apoderadas en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

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

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.

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.

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.

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

and signed in Macclesfield, Cheshire, England July 2003

Signature
Name KEVIN BILL

13 MAY 2003
NOTARIO CUARENTA
Nórry Fernando Mora
Bogotá, D.C., Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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 esta 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 con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy 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 fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

KEVIN BILL

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

ATRAZENECA AB

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 purpose for which this instrument is granted 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.

Notary Public (Seal)

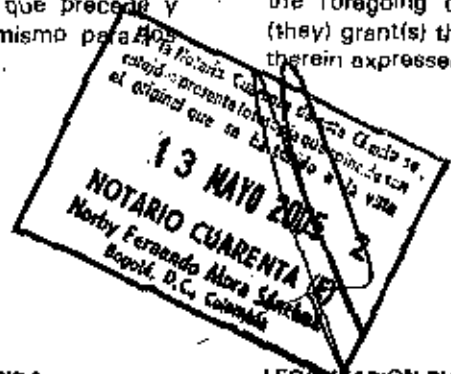
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

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.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



45 92

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 R 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/sous No

G348987

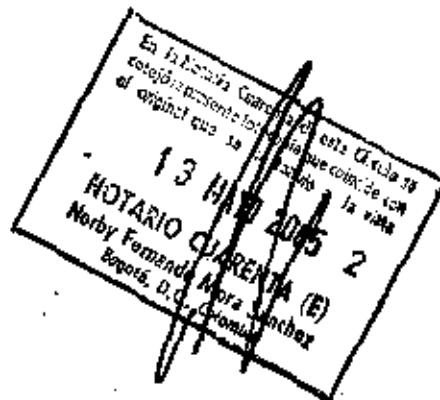
9. Stamp:
timbre:

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 in the consular section of the mission representing that country.



43

46

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertälje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

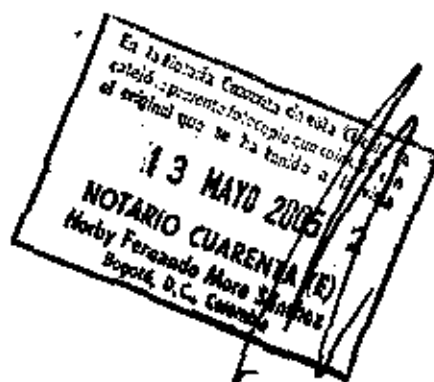
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
 ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

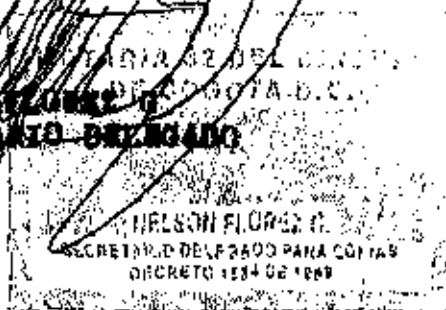
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 556224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C.
NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO



98 45

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:

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 00000000 00000000 Tel. 01 57
Fecha: 2000-02-11 17:16:57
Trámite: 001 COM-PATENTE 000 000 000 000 000 000
Recepción: 000 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

96

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 99

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a) y/o Representante
ASTRAZENECA AB.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 67917
	Solicitud Internacional	PCT/GB2003/005542
	Fecha límite inicio fase Nacional	24 - 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	866
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

23 SET. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Central Externa C.A. No. 27-0150000-2, s.p.a.
Crematador, 35-0181000-3, s.p.a.
Sede CAN - Externa No. 28-01513265-1, s.p.a.
Fax: 3 508 7261 Email: CAN@propiet.com.co
Web: www.sic.gov.co y www.industry.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-067917

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **558**

DE FECHA **30 DE NOVIEMBRE DEL 2005**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA **EL 24 DE FEBRERO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ NO ☒

Bogotá D.C., Diciembre de 2006

98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 5-67917

EDICTO No. 901

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 35706 de 26-DIC-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al

Rad. Exp. N° 05-67917

doctor Juan Pablo Cadena Samiento, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de AstraZeneca AB., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 26 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 16-ENE-2007
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 901

Este edicto se desfija hoy 26-ENE-2007 a las 4:30 p.m.