



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-106975

TITULO: LIGANDOS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE Y USOS DE LOS
MISMOS

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

CLASIFICACION INTERNACIONAL. A61K31/437. A61K31/462
A61P3/04. A61K31/4188

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Octubre 21 de 2005

SS

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: PHILIP ALBERT CARPINO, ROBERT LEE DOWDirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 Estados Unidos
de AméricaNacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001482Fecha Abril 20, 2004Publicación Internacional No. WO 2004/094429Fecha Noviembre 4, 2004

4

Título (54) LIGANDOS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE Y USOS DE LOS MISMOS.**Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, 471/04, A61K 31/437, 31/162,
31/4188, A61P 3/04****Prioridad**SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 23, 2003

(31) Número de Solicitud

60/464,831

5

Comprobante de pago No. 81.039Fecha Octubre 20, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 95104575 00000000 Folios: 210
Fecha (MM): 2005-10-21 08:42:27
Tramite : 011 PCT-PATENT J79 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 01,039
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370493	20/10/2005	3,817,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.
Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público



CERTIFICADO

5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

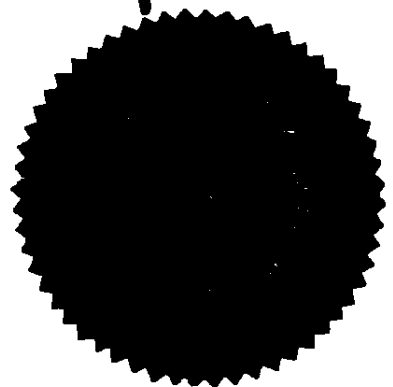
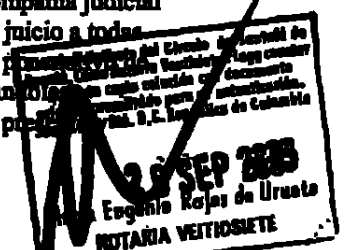
Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que presentadas contra lo encomendado se presentaren, dando fe de lo actuado, asimismo facultad para sustituir el poder y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

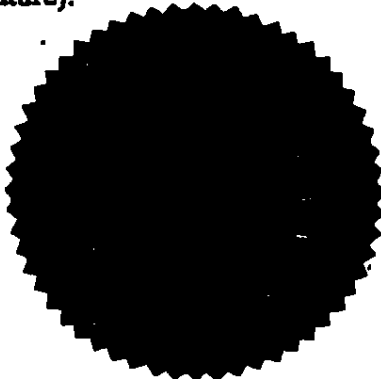
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Escondido In Surrey

This *14* Day Of *July*
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



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 K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

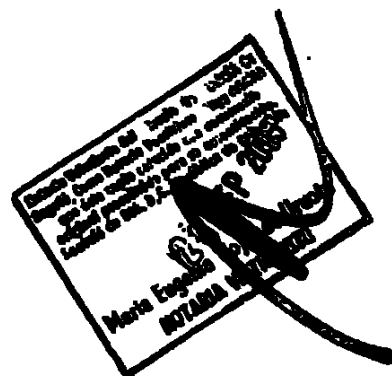
5. at London/à Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G210435

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Rawden



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



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

7

PC25541/700120

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **LIGANDOS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE Y USOS DE LOS MISMOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Philip Albert Carpino, 08 de agosto de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Philip Albert CARPINO

(Fdo) Robert Lee Dow, 08 de agosto de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Robert Lee DOW

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 31/ago/05

Suscrito y jurado ante mí, el 31 de agosto de 2005.

**(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.**

(Sello Oficial)

APOSTILLA

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

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de
Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 31 de agosto de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 146437
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.



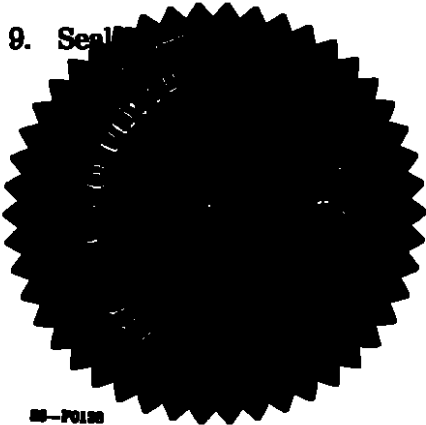
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 31st day of AUGUST 2005
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 146437
9. Seal



25-70128

10. Signature

Sheryl H. Newman
Sheryl H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

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


Place, date and signature - Philip Albert Carpino




Place, date and signature - Robert Lee Dow



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADJEK

8.31.09

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
31 day of AUG 2009, a Notary Public
in and for the State of Maryland

Albert E. Trewas
Notary Public

My commission expires 6/14/2009

NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

12

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o SIMPSON, Allison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8EP
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 04 November 2004 (04.11.2004)		
Applicant's or agent's file reference 25541/700120		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/IB2004/001482	International filing date (day/month/year) 20 April 2004 (20.04.2004)	Priority date (day/month/year) 23 April 2003 (23.04.2003)
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al		

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 04 November 2004 (04.11.2004) under No. WO 2004/094429
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 60

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 November 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/094429 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04,
471A01, A61K 31/437, 31/4162, 31/4188, A61P 3/04

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/001482

(22) International Filing Date: 20 April 2004 (20.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60464,831 23 April 2003 (23.04.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CARPINO, Philip,
Albert [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). DOW,
Robert, Lee [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o SIMPSON,
Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, Lon-
don W1G 8JR (GB).

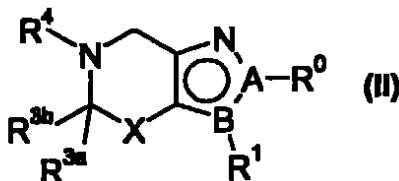
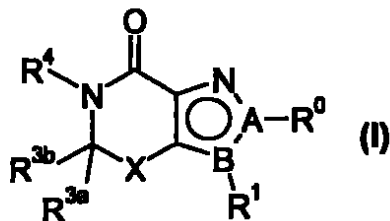
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, HN, IL, IN, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NI, SN, TD, TG).

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.

(54) Title: CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF



(57) Abstract: Compounds of Formula (I) and (II) that act as cannabinoid re-
ceptor ligands and their uses in the treatment of diseases linked to the mediation
of the cannabinoid receptors in animals are described herein.

WO 2004/094429 A1

14

CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to bicyclic pyrazolyl and imidazolyl compounds as cannabinoid receptor ligands, in particular CB1 receptor antagonists, and uses thereof for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

10 BACKGROUND

Obesity is a major public health concern because of its increasing prevalence and associated health risks. Obesity and overweight are generally defined by body mass index (BMI), which is correlated with total body fat and estimates the relative risk of disease. BMI is calculated by weight in kilograms
15 divided by height in meters squared (kg/m^2). Overweight is typically defined as a BMI of 25-29.9 kg/m^2 , and obesity is typically defined as a BMI of 30 kg/m^2 . See, e.g., National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of
20 Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

The increase in obesity is of concern because of the excessive health risks associated with obesity, including coronary heart disease, strokes, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, sleep apnea, osteoarthritis, gall bladder disease, depression, and certain forms of cancer
25 (e.g., endometrial, breast, prostate, and colon). The negative health consequences of obesity make it the second leading cause of preventable death in the United States and impart a significant economic and psychosocial effect on society. See, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993).

30 Obesity is now recognized as a chronic disease that requires treatment to reduce its associated health risks. Although weight loss is an important treatment outcome, one of the main goals of obesity management

is to improve cardiovascular and metabolic values to reduce obesity-related morbidity and mortality. It has been shown that 5-10% loss of body weight can substantially improve metabolic values, such as blood glucose, blood pressure, and lipid concentrations. Hence, it is believed that a 5-10% intentional reduction in body weight may reduce morbidity and mortality.

Currently available prescription drugs for managing obesity generally reduce weight by inducing satiety or decreasing dietary fat absorption. Satiety is achieved by increasing synaptic levels of norepinephrine, serotonin, or both. For example, stimulation of serotonin receptor subtypes 1B, 1D, and 2C and 1- and 2-adrenergic receptors decreases food intake by regulating satiety. See, Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res., 3(suppl 4), 415s-7s (1995). Adrenergic agents (e.g., diethylpropion, benzphetamine, phendimetrazine, mazindol, and phentermine) act by modulating central norepinephrine and dopamine receptors through the promotion of catecholamine release. Older adrenergic weight-loss drugs (e.g., amphetamine, methamphetamine, and phenmetrazine), which strongly engage in dopamine pathways, are no longer recommended because of the risk of their abuse. Fenfluramine and dexfenfluramine, both serotonergic agents used to regulate appetite, are no longer available for use.

More recently, CB1 cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists have been suggested as potential appetite suppressants. See, e.g., Amone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol., 132, 104-106 (1997); Colombo, G., *et al.*, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," Life Sci., 63, PL113-PL117 (1998); Simland, J., *et al.*, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmosa," Behav. Pharmacol., 9, 179-181 (1998); and Chaperon, F., *et al.*, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats," Psychopharmacology, 135,

324-332 (1998). For a review of cannabinoid CB1 and CB2 receptor modulators, see Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9(7), 1553-1571 (2000).

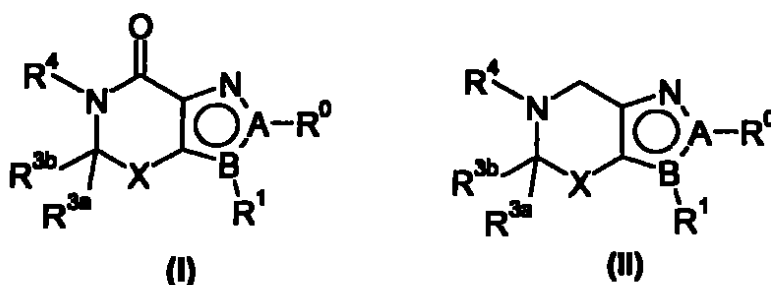
5 Although investigations are on-going, there still exists a need for a more effective and safe therapeutic treatment for reducing or preventing weight-gain.

In addition to obesity, there also exists an unmet need for treatment of alcohol abuse. Alcoholism affects approximately 10.9 million men and 4.4
10 million women in the United States. Approximately 100,000 deaths per year have been attributed to alcohol abuse or dependence. Health risks associated with alcoholism include impaired motor control and decision making, cancer, liver disease, birth defects, heart disease, drug/drug interactions, pancreatitis and interpersonal problems. Studies have
15 suggested that endogenous cannabinoid tone plays a critical role in the control of ethanol intake. The endogenous CB1 receptor antagonist SR-141716A has been shown to block voluntary ethanol intake in rats and mice. See, Amone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors,"
20 Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997). For a review, see Hungund, B.L. and B.S. Basavarajappa, "Are Anandamide and Cannabinoid Receptors Involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism, 35(2) 126-133, 2000.

25 Current treatments for alcohol abuse or dependence generally suffer from non-compliance or potential hepatotoxicity; therefore, there is a high unmet need for more effective treatment of alcohol abuse/dependence.

SUMMARY

The present invention provides compounds of Formula (I) or (II) that act as cannabinoid receptor ligands (in particular, CB1 receptor antagonists)



wherein

A is nitrogen and B is carbon, or A is carbon and B is nitrogen;

R^0 is an aryl optionally substituted with one or more substituents, or a
 5 heteroaryl optionally substituted with one or more substituents (preferably,
 R^0 is a substituted phenyl, more preferably a phenyl substituted with one to
 three substituents independently selected from the group consisting of halo
 (preferably, chloro or fluoro), (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted
 (C₁-C₄)alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl), and cyano, most preferably,
 10 R^0 is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-
 chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, or 2,4-difluorophenyl);

R^1 is aryl optionally substituted with one or more substituents,
 heteroaryl optionally substituted with one or more substituents, -CH=CH-
 R^{1a} , or -CH₂CH₂- R^{1a} , where R^{1a} is hydrogen or a chemical moiety selected
 15 from (C₁-C₈)alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic
 ring(s), 3- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, aryl,
 heteroaryl, where the chemical moiety is optionally substituted with one or
 more substituents;

X is a bond or -C(R^{2a})(R^{2b}); where R^{2a} and R^{2b} are each
 20 independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or halo-substituted (C₁-C₄)alkyl
 (preferably, R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen);

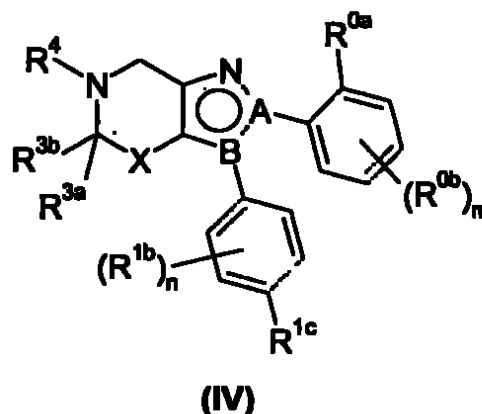
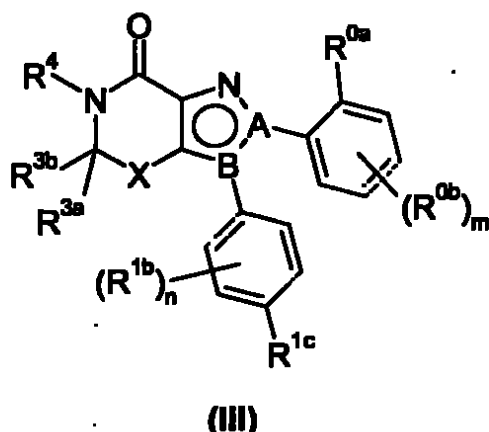
R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or halo-
 substituted (C₁-C₄)alkyl; and

R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-
 25 C₈)alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a 3- to 8-membered partially or
 fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, 5-6 membered
 lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully

saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

In a preferred embodiment of the present invention, a compound of Formula (III) or (IV) is provided.



wherein

- 10 A, B, X, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} and R⁴ are as defined above;
 R^{0a}, R^{0b}, R^{1b}, and R^{1c} are each independently halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or cyano;
 n and m are each independently 0, 1 or 2;
 a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the
 15 compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

In preferred embodiments of the present invention, R⁴ is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₄)alkyl, and 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), where said
 20 chemical moiety is optionally substituted with one or more substituent.

More preferably, R⁴ is (C₁-C₈)alkyl, halo-substituted (C₁-C₈)alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, or morpholin-1-yl.

Preferably, R^0 and R^1 are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, and cyano;

More preferably, R^0 and R^1 are each independently a phenyl substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, fluoro-substituted (C₁-C₄)alkyl, and cyano;

Most preferably, R^0 is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, or 2,4-difluorophenyl; and R^1 is 4-chlorophenyl, 4-cyanophenyl or 4-fluorophenyl.

Preferred compounds of Formula (I) where A is nitrogen, B is carbon and X is a bond include: 2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2,3-bis-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-3-(4-methoxymethyl-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-3-(2-fluoro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 4-benzyl-3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 5-tert-butyl-3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-cyclobutyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-

17

dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 5-*tert*-butyl-3-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(2-chloro-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(2-chloro-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(2-chloro-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 5-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-3-(2-chloro-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-3-(2-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; and 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-3-(2-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

More preferred compounds include: 3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; and 4-[2-(2-Chloro-phenyl)-5-isopropyl-6-oxo-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-benzonitrile; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

Preferred compounds of Formula (I) where A is nitrogen, B is carbon and X is $-C(R^{2a})R^{2b}$ include: 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-6-isopropyl-2,4,5,6-tetrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,4,5,6-tetrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one; 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-6-(2,2-difluoro-ethyl)-2,4,5,6-tetrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one; and 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-6-(2-fluoro-ethyl)-2,4,5,6-tetrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

Preferred compounds of Formula (I) where A is carbon, B is nitrogen and X is a bond include: 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-1-(2-fluoro-

phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-1-(2,4-dichloro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichloro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexylmethyl-1-(2-fluoro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 5-cyclopentyl-2-(4-fluoro-phenyl)-1-(2-fluoro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 1-(2-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-2-(4-fluoro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; 2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; and 1-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

A more preferred compound is 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-1-(2-fluoro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

A preferred compound of Formula (I) where A is carbon, B is nitrogen and X is $-C(R^{2a})R^{2b}-$ is 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-1,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

Preferred compounds of Formula (I) where R¹ is -CH=CH-R^{1a} include: 2-(2-chloro-phenyl)-3-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-3-vinyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-3-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; 2-(2-chloro-phenyl)-3-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-5-(2,2-difluoro-ethyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; and 2-(2-chloro-phenyl)-3-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-5-(2-fluoro-ethyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

Preferred compounds of Formula (II) include: 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclohexyl-3-(2-fluoro-phenyl)-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazole; 3-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-2-(2,4-dichloro-phenyl)-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazole; and 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazole; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

Some of the compounds described herein may contain at least one chiral center; consequently, those skilled in the art will appreciate that all stereoisomers (e.g., enantiomers and diastereoisomers) of the compounds illustrated and discussed herein are within the scope of the present invention. In addition, tautomeric forms of the compounds are also within the scope of the present invention. Those skilled in the art will recognize that chemical moieties such as an alpha-amino ether or an alpha-chloro amine may be too unstable to isolate; therefore, such moieties do not form a part of this invention.

Compounds of the present invention have been shown to be useful cannabinoid receptor ligands (in particular, CB1 receptor antagonists). Accordingly, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition that comprises (1) a compound of the present invention, and (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. Preferably, the composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of

the present invention. The composition may also contain at least one additional pharmaceutical agent (described herein). Preferred agents include nicotine receptor partial agonists, opioid antagonists (e.g., naltrexone and nalmeferne), dopaminergic agents (e.g., apomorphine), attention deficit disorder (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)) agents (e.g., Ritalin™, Strattera™, Concerta™ and Adderall™), and anti-obesity agents (described herein below).

In yet another embodiment of the present invention, a method for treating a disease, condition or disorder modulated by a cannabinoid receptor (preferably, a CB1 receptor) antagonists in animals that includes the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention (or a pharmaceutical composition thereof).

Diseases, conditions, and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists include eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, inflammation, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit disorder

19

(ADD/ADHD), Parkinson's disease, and type II diabetes. In a preferred embodiment, the method is used in the treatment of weight loss, obesity, bulimia, ADD/ADHD, Parkinson's disease, dementia, alcoholism, and/or tobacco abuse.

5 Compounds of the present invention may be administered in combination with other pharmaceutical agents. Preferred pharmaceutical agents include nicotine receptor partial agonists, opioid antagonists (e.g., naltrexone (including naltrexone depot), antabuse, and nalmefene), dopaminergic agents (e.g., apomorphine), ADD/ADHD agents (e.g.,
10 methylphenidate hydrochloride (e.g., Ritalin™ and Concerta™), atomoxetine (e.g., Strattera™), and amphetamines (e.g., Adderall™)) and anti-obesity agents, such as apo-B/MTP inhibitors, 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY₃₋₃₆ or analogs thereof, MCR-4 agonists, CCK-A agonists, monoamine reuptake inhibitors, sympathomimetic
15 agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5-HT_{2c} receptor agonists, melanin concentrating hormone receptor antagonists, leptin, leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin receptor antagonists, lipase inhibitors, bombesin receptor agonists, neuropeptide-Y receptor antagonists
20 (e.g., NPY Y5 receptor antagonists such as those described herein below), thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors, human agouti-related protein antagonists, ghrelin receptor antagonists, histamine 3
25 receptor antagonists or inverse agonists, and neuromedin U receptor agonists, and the like.

The combination therapy may be administered as (a) a single pharmaceutical composition which comprises a compound of the present invention, at least one additional pharmaceutical agent described herein and
30 a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; or (b) two separate pharmaceutical compositions comprising (i) a first composition

comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier, and (ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent described herein and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The pharmaceutical compositions may be administered simultaneously or sequentially and in any order.

In yet another aspect of the present invention, a pharmaceutical kit is provided for use by a consumer to treat diseases, conditions or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists in an animal. The kit comprises a) a suitable dosage form comprising a compound of the present invention; and b) instructions describing a method of using the dosage form to treat diseases, conditions or disorders that are modulated by cannabinoid receptor (in particular, the CB1 receptor) antagonists.

In yet another embodiment of the present invention is a pharmaceutical kit comprising: a) a first dosage form comprising (i) a compound of the present invention and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; b) a second dosage form comprising (i) an additional pharmaceutical agent described herein, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; and c) a container.

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1} . The alkane radical may be straight or branched. For example, the term "(C₁-C₆)alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion (i.e., alkyl moiety) of an alkoxy, acyl (e.g., alkanoyl), alkylamino, dialkylamino, and alkylthio group have the same definition as above. When indicated as being "optionally substituted", the alkane radical or alkyl moiety may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (generally, one to three

substituents except in the case of halogen substituents such as perchloro or perfluoroalkyls) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." "Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, perfluoroethyl, and the like). When substituted, the alkane radicals or alkyl moieties are preferably substituted with 1 to 3 fluoro substituents, or 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₄)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₃)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably, 1 to 3 fluoro groups, or 1 substituent selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₆)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₂)alkyl amino.

The terms "partially or fully saturated carbocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated cycloalkyl") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the carbocyclic ring is generally a 3- to 8-membered ring. For example, partially or fully saturated carbocyclic rings (or cycloalkyl) include groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, and the like. When designated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated cycloalkyl group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted carbocyclic ring also includes groups wherein the carbocyclic ring is fused to a phenyl ring (e.g., indanyl). The carbocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the carbocyclic ring system. When substituted, the

carbocyclic group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, (C₁-C₆)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₄)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₃)alkylamino, or keto (oxo), and more preferably 1 or 2 from substituents independently selected from (C₁-C₂)alkyl, 3- to 6-membered heterocycle, fluoro, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₂)alkyl amino. Similarly, any cycloalkyl portion of a group (e.g., cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, etc.) has the same definition as above.

The term "partially saturated or fully saturated heterocyclic ring" (also referred to as "partially saturated or fully saturated heterocycle") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring is generally a 3- to 6-membered ring containing 1 to 3 heteroatoms (preferably 1 or 2 heteroatoms) independently selected from sulfur, oxygen and/or nitrogen. Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide, and the like. When indicated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated heterocycle group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted heterocyclic ring includes groups wherein the heterocyclic ring is fused to an aryl or heteroaryl ring (e.g., 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydroindolyl, 2,3-dihydrobenzothiophenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl, etc.). When substituted, the heterocycle group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from

(C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₄)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), or keto (oxo), and more preferably with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₆)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, or fluoro. The heterocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the ring atoms within the heterocyclic ring system. Similarly, any heterocycle portion of a group (e.g., heterocycle-substituted alkyl, heterocycle carbonyl, etc.) has the same definition as above.

The term "aryl" or "aromatic carbocyclic ring" refers to aromatic moieties having a single (e.g., phenyl) or a fused ring system (e.g., naphthalene, anthracene, phenanthrene, etc.). A typical aryl group is a 6- to 10-membered aromatic carbocyclic ring(s). When indicated as being "optionally substituted", the aryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." Substituted aryl groups include a chain of aromatic moieties (e.g., biphenyl, terphenyl, phenylnaphthyl, etc.). When substituted, the aromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, or (C₁-C₄)alkoxy. The aryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the aromatic ring system. Similarly, the aryl portion (i.e., aromatic moiety) of an aroyl or aroyloxy (i.e., (aryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "heteroaryl" or "heteroaromatic ring" refers to aromatic moieties containing at least one heteroatom (e.g., oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof) within a 5- to 10-membered aromatic ring system (e.g., pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thienyl, furanyl, 5 benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, etc.). The heteroaromatic moiety may consist of a single or fused ring system. A typical single heteroaryl ring is a 5- to 6-membered ring containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, 10 sulfur and nitrogen and a typical fused heteroaryl ring system is a 9- to 10-membered ring system containing one to four heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen. When indicated as being "optionally substituted", the heteroaryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three 15 substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." When substituted, the heteroaromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C₁- 20 C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl amino or di-(C₁-C₂)alkyl amino. The heteroaryl group may be attached to the chemical entity or moiety by 25 any one of the atoms within the aromatic ring system (e.g., imidazol-1-yl; imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrid-5-yl, or pyrid-6-yl). Similarly, the heteroaryl portion (i.e., heteroaromatic moiety) of a heteroaryl or heteroaryloxy (i.e., (heteroaryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

30 The term "acyl" refers to hydrogen, alkyl, partially saturated or fully saturated cycloalkyl, partially saturated or fully saturated heterocycle, aryl,

and heteroaryl substituted carbonyl groups. For example, acyl includes groups such as (C₁-C₈)alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, t-butylacetyl, etc.), (C₃-C₆)cycloalkylcarbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, etc.), heterocyclic carbonyl (e.g., pyrrolidinylcarbonyl, pyrrolid-2-one-5-carbonyl, piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, tetrahydrofuranylcabonyl, etc.), aroyl (e.g., benzoyl) and heteroaroyl (e.g., thiophenyl-2-carbonyl, thiophenyl-3-carbonyl, furanyl-2-carbonyl, furanyl-3-carbonyl, 1H-pyrrolyl-2-carbonyl, 1H-pyrrolyl-3-carbonyl, benzo[b]thiophenyl-2-carbonyl, etc.). In addition, the alkyl, cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl portion of the acyl group may be any one of the groups described in the respective definitions above. When indicated as being "optionally substituted", the acyl group may be unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted" or the alkyl, cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl portion of the acyl group may be substituted as described above in the preferred and more preferred list of substituents, respectively.

The term "substituted" specifically envisions and allows for one or more substitutions that are common in the art. However, it is generally understood by those skilled in the art that the substituents should be selected so as to not adversely affect the pharmacological characteristics of the compound or adversely interfere with the use of the medicament. Suitable substituents for any of the groups defined above include (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₁-C₈)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, halo (e.g., chloro, bromo, iodo and fluoro), cyano, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C₁-C₈)alkylthio, arylthio, amino, mono- or di-(C₁-C₈)alkyl amino, quaternary ammonium salts, amino(C₁-C₈)alkoxy, aminocarboxylate (i.e., (C₁-C₈)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkylthio, cyanoamino, nitro, (C₁-C₈)carbonyl, keto (oxo), acyl, (C₁-C₈)alkyl-CO₂, glycolyl, glycylyl,

hydrazino, guanyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C₁-C₈)alkyl-C(O)-, thio(C₁-C₈)alkyl-CO₂-, and combinations thereof. In the case of substituted combinations, such as "substituted aryl(C₁-C₈)alkyl", either the aryl or the alkyl group may be substituted, or both the aryl and the alkyl groups may be substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents except in the case of perhalo substitutions). An aryl or heteroaryl substituted carbocyclic or heterocyclic group may be a fused ring (e.g., indanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydroindolyl, etc.).

The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I) or (II) (including prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent of the carboxy group that blocks or protects the carboxy functionality. Common carboxy-protecting groups include -CH₂CH₂SO₂Ph, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(*p*-nitrophenylsulfonyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups

and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular
5 disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

The term "animal" refers to humans (male or female), companion
10 animals (e.g., dogs, cats and horses), food-source animals, zoo animals, marine animals, birds and other similar animal species. "Edible animals" refers to food-source animals such as cows, pigs, sheep and poultry.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the
15 other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both preventative, i.e., prophylactic, and palliative treatment.

The terms "modulated by a cannabinoid receptor" or "modulation of a
20 cannabinoid receptor" refers to the activation or deactivation of a cannabinoid receptor. For example, a ligand may act as an agonist, partial agonist, inverse agonist, antagonist, or partial antagonist.

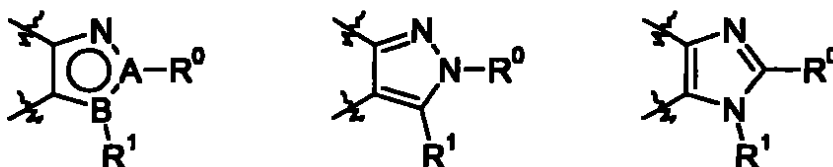
The term "antagonist" includes both full antagonists and partial antagonists, as well as inverse agonists.

25 The term "CB-1 receptor" refers to the G-protein coupled type 1 cannabinoid receptor.

The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formulae (I), (II), (III), and (IV),
30 prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and/or prodrugs, and hydrates or solvates of the compounds, salts, and/or prodrugs,

as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds.

As used herein, structures drawn with circles within a ring designate aromaticity. For example, the following chemical moiety designates a pyrazole ring when A is a nitrogen and B is a carbon; and the chemical moiety
5 designates an imidazole when A is a carbon and B is a nitrogen.



DETAILED DESCRIPTION

10 The present invention provides compounds and pharmaceutical formulations thereof that are useful in the treatment of diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

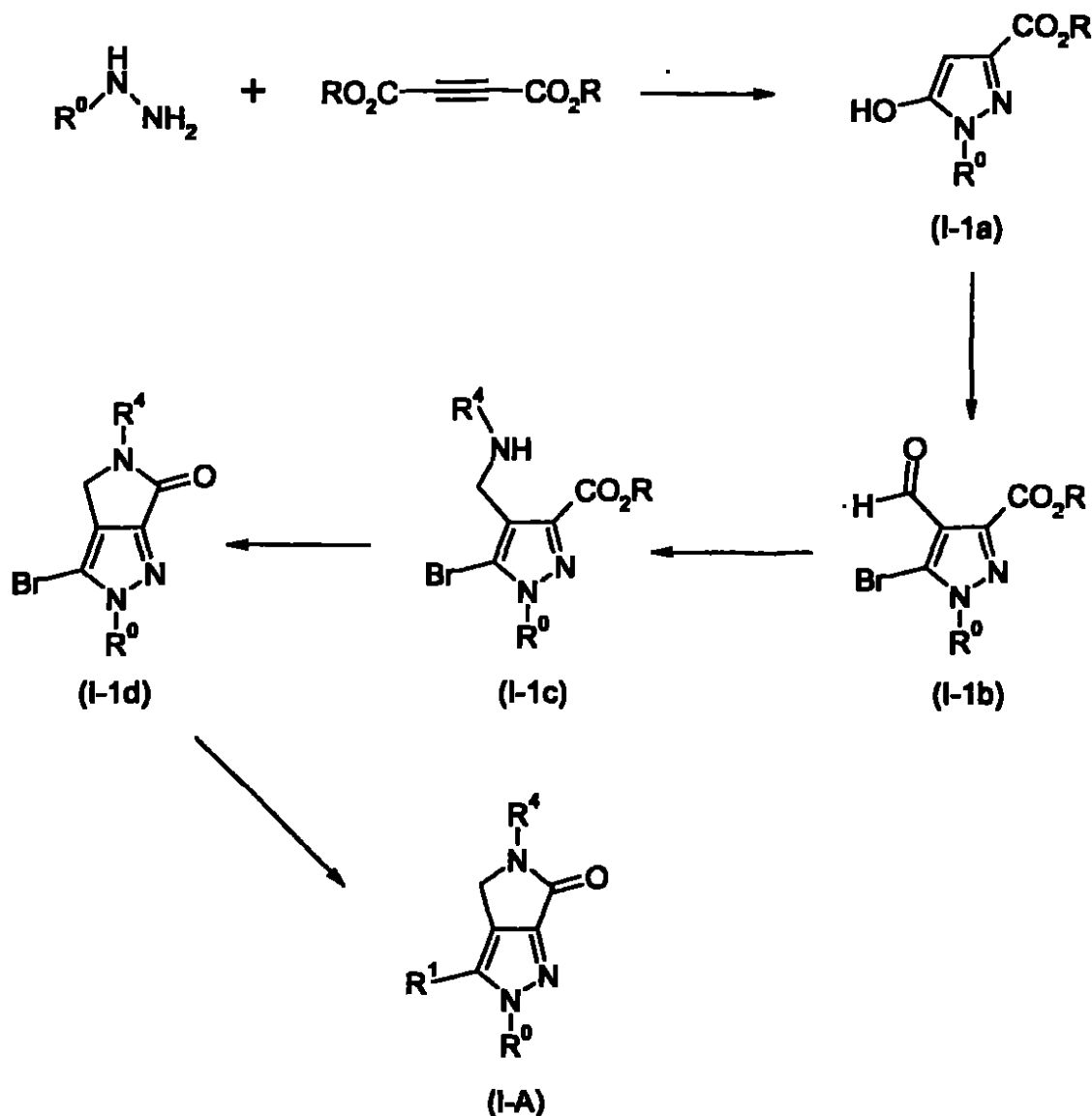
Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical
15 arts, particularly in light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic
20 Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as
25 well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section below. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can

be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art.

5 In the preparation of compounds of the present invention, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl, 10 trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

15 Scheme I outlines the general procedures one could use to provide compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon, X is a bond and R^{3a} and R^{3b} are both hydrogen.



Scheme I

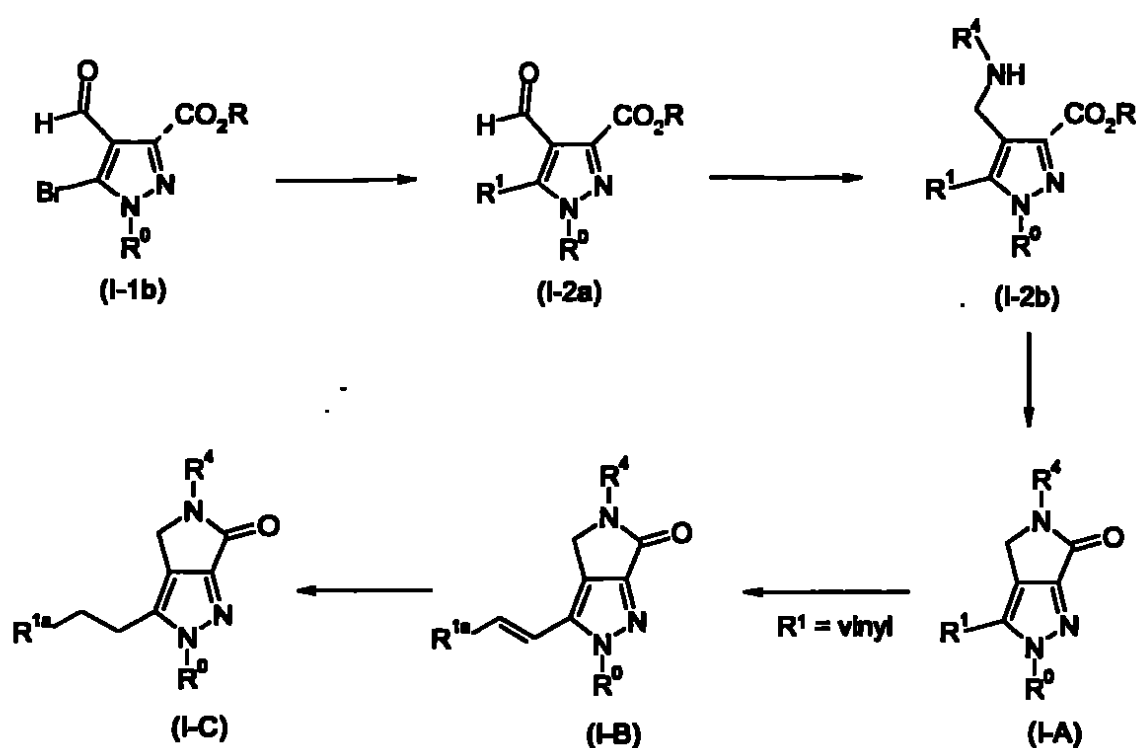
The pyrazole intermediate I-1a may be prepared by cyclizing the desired hydrazine with acetylene dicarboxylate in the presence of a weak base (e.g., alkali metal carbonate, such as potassium carbonate) in a protic solvent (e.g., ethanol) under refluxing conditions. Intermediate I-1b may then be produced by treating the pyrazole intermediate I-1a with phosphorus oxybromide in the presence of dimethylformamide (DMF) in an aprotic solvent (e.g., 1,2-dichloroethane) with heat. The amino group (R^4-NH) may then be introduced into the molecule by treating the formyl compound I-1b with the desired amine (R^4-NH) in the presence of sodium triacetoxyborohydride and a weak acid (e.g., acetic acid). A variety of suitable amine

24

25

compounds are available commercially or easily synthesized using procedures well documented in the literature. The lactam may then be formed by hydrolyzing the pendant ester group and condensing the pendant amino group with the carboxylic acid function to form the amide linkage. The lactam formation may be accomplished using procedures well known to those skilled in the art. For example, the carboxylate ester intermediate 1-1c may be hydrolyzed using a strong base (e.g., alkali metal hydroxide) in a polar solvent (e.g., ethanol) with heat. The amide linkage can then be formed by treating the resulting carboxylic acid with 1-propanephosphoric acid cyclic anhydride in the presence of a non-reactive base (e.g., triethylamine). Finally, the R^1 group is introduced into the molecule by displacing the bromo group with the desired R^1 group. This may be accomplished by treating the bromo intermediate 1-1d with either the desired boronic acid ($R^1-B(OH)_2$) or tin reagent (R^1-SnR_3) in the presence of cesium fluoride and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in a polar solvent (1,2-dimethoxyethane) at elevated temperatures (e.g., 100°C).

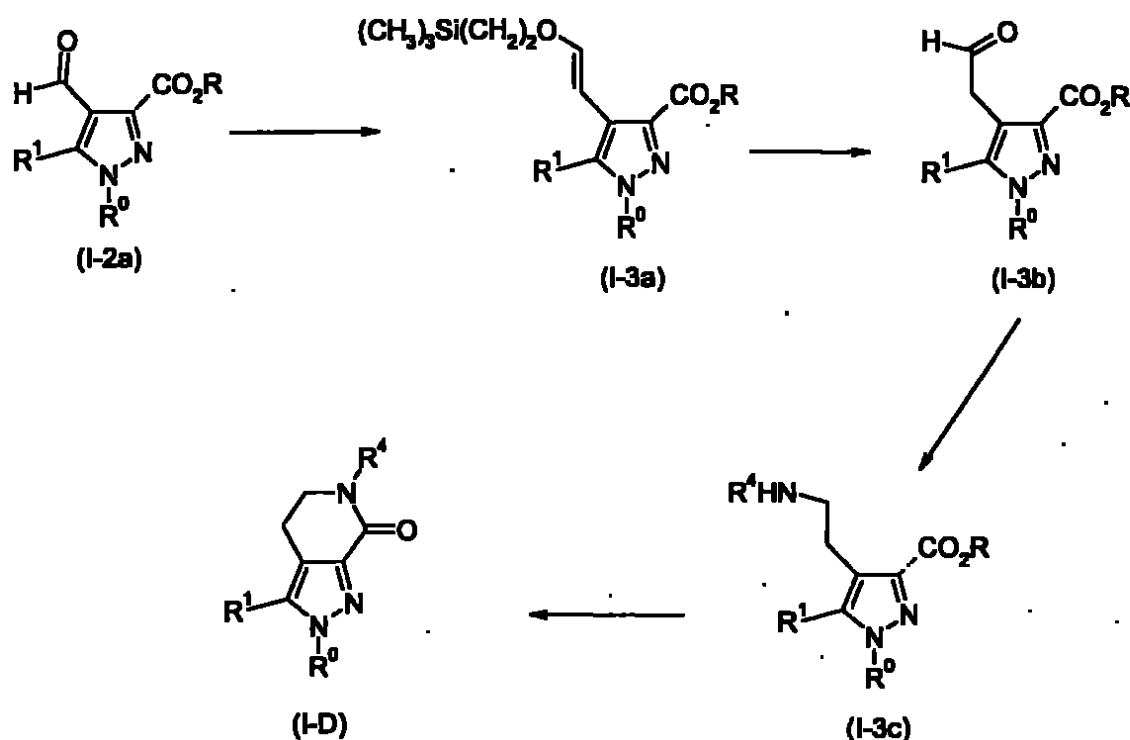
Alternatively, compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is a bond, may be prepared using the procedures outlined below in Scheme II. Scheme II also illustrates the introduction of a vinyl moiety at the R^1 position which can be further modified by reducing the olefin functionality.



Scheme II

In Scheme II, the R^1 moiety is introduced earlier in the synthetic scheme. Using the same basic procedures described above for the displacement of the bromo group in intermediate I-1d, intermediate I-1b may be treated with the appropriate boronic acid or tin reagent to produce intermediate I-2a. The desired amine functionality may then be introduced, followed by hydrolysis to the corresponding carboxylic acid, and then cyclization to the lactam using the same general procedures discussed above in Scheme I. When R^1 of Compound I-A is a vinyl group, the compound may be further modified by reacting the vinyl group with the desired aryl halide (e.g., bromide or iodide) or heteroaryl halide (e.g., bromide or iodide) in the presence of palladium acetate. Compound I-B may be further modified by reducing the double bond in the pendant group (R^{1a} -CH=CH-) of Compound I-B using standard reduction procedures, such as those described in *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 5769 (1969). For example, Compound I-B is refluxed in 2-ethoxyethanol in the presence of p-toluenesulfonylhydrazine.

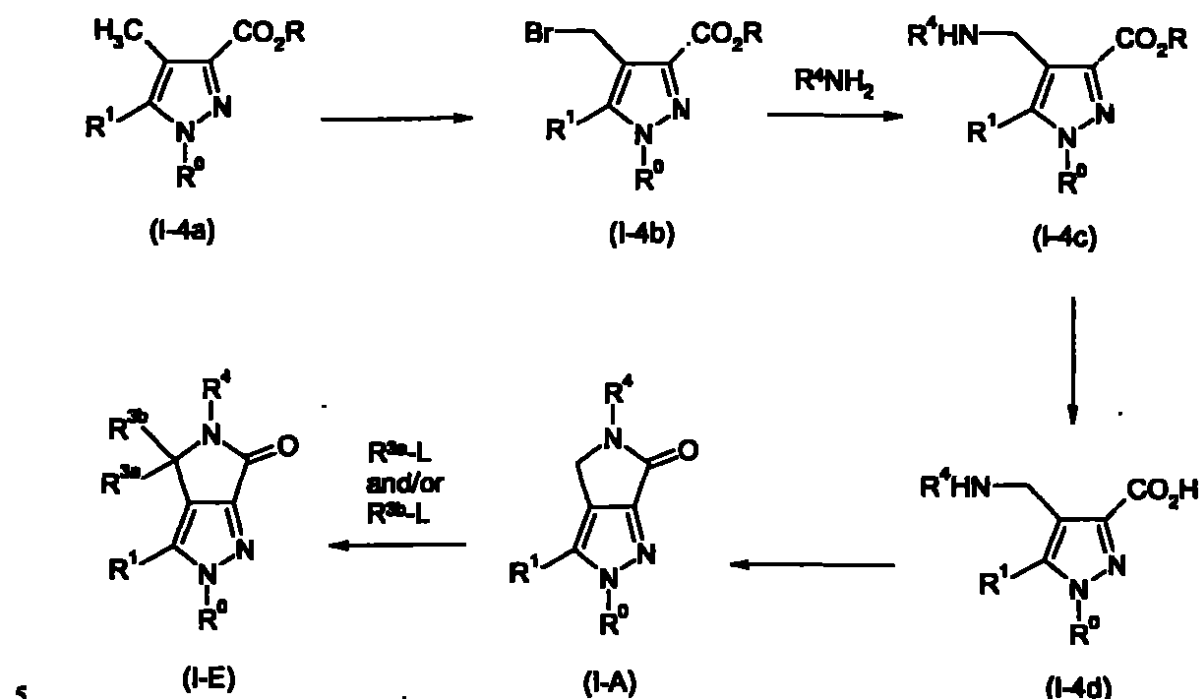
Scheme III below illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is a nitrogen, B is carbon and X is $-(C(R^{2a})(R^{2b}))$.



Scheme III

An extra methylene is introduced in the molecule by first reacting intermediate **I-2a** with (2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)triphenyl-phosphonium chloride in the presence of sodium hydride to form the siloxy intermediate **I-3a**. The siloxy group may then be removed by treating intermediate **I-3a** with a strong acid (e.g., conc. hydrofluoric acid). The desired amino functionality may then be introduced by treating intermediate **I-3b** with the appropriate amine (R^4NH_2) using procedures discussed above (e.g., treatment with sodium triacetoxyborohydride and acetic acid, in 1,2-dichloroethane). Cyclization to the lactam may be accomplished by first hydrolyzing the ester to the carboxylic acid and then cyclizing to the lactam using procedures analogous to those discussed above (e.g., (1) treatment with KOH, EtOH, heat, then acidification; and (2) treatment with 1-propanephosphoric acid cyclic anhydride and triethylamine in dichloromethane).

Scheme IV provides an alternative route for the synthesis of compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is a bond.

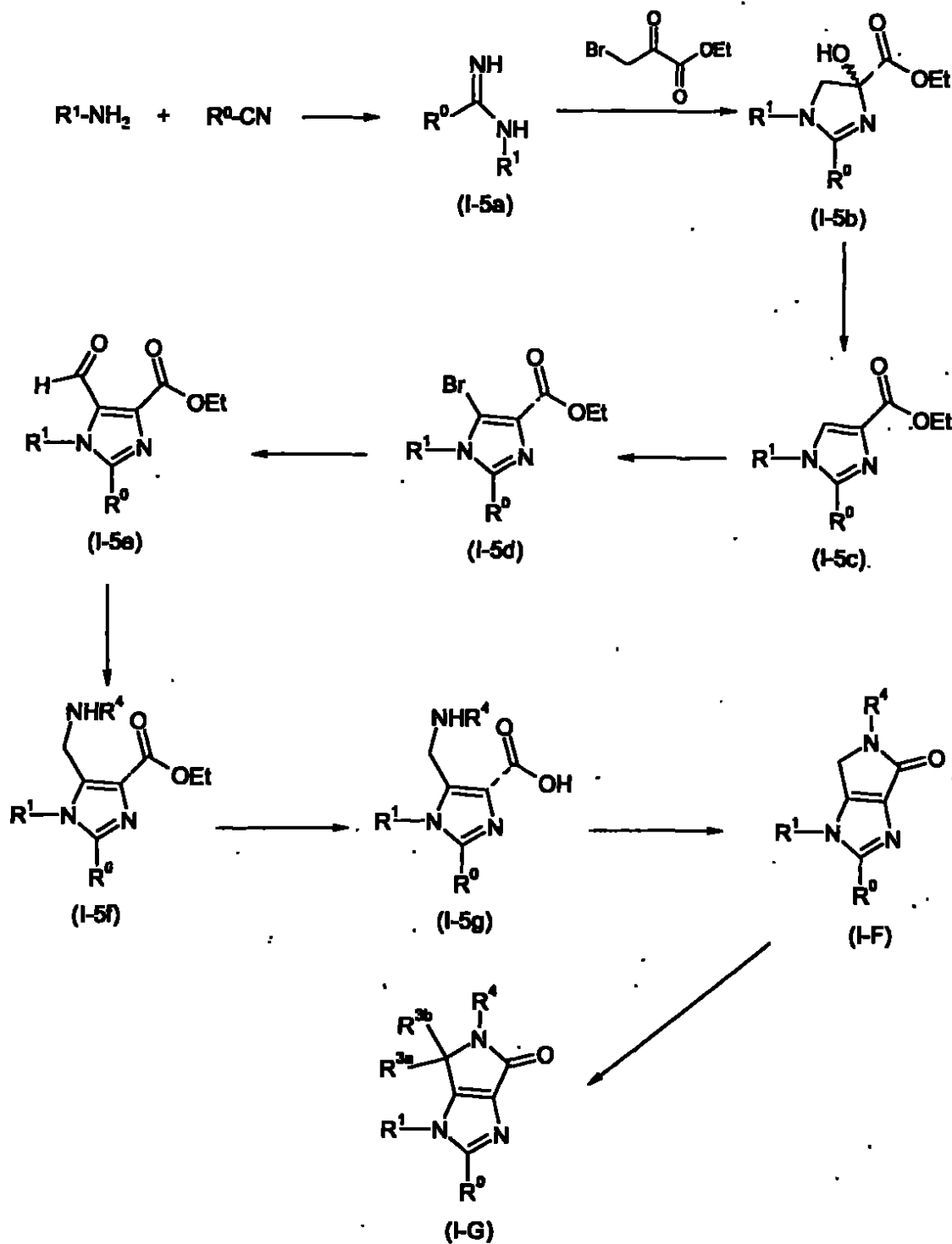


Scheme IV

Starting material I-4a may be prepared using procedures described by Barth, *et al.*, in European Application EP656354. The halo group (e.g., bromo) may be introduced onto the pendant methyl group using procedures analogous to those described by Barth, *et al.*, in PCT application WO97/19063. For example, starting material I-4a may be treated with 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) in carbon tetrachloride at elevated temperatures. The bromo group in I-4b may then be displaced with the desired amino functionality using the same general procedures discussed above. The compound I-A can be formed by first hydrolyzing the ester group of I-4c, followed by formation of the amide linkage using the general procedures discussed earlier. Compound I-A may be further modified by attaching one or two pendant groups on the carbon adjacent to the lactam nitrogen by treating Compound I-A with the desired reagents (R^{2a} -L and/or R^{2a} -L, where L is a leaving group, such a halo group (e.g., bromo)) in the

presence of potassium hexamethyldisilazide (KHMDSi) as described in Tet. Lett. (1998), 39, 2319-2320.

Scheme V illustrates a synthetic route for the preparation of compounds of the present invention where A is carbon, B is nitrogen and X is a bond, as well as the introduction of R^{3a} and/or R^{3b} .



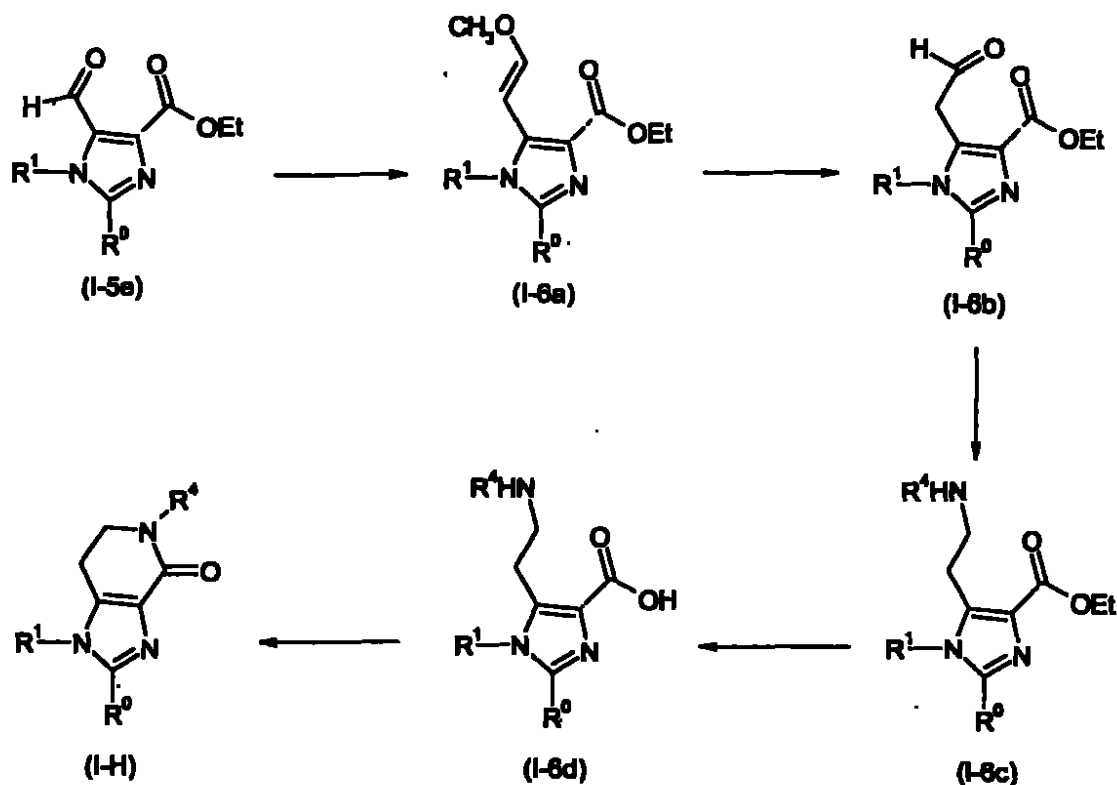
Scheme V

Intermediate 1-5a is prepared by treating the appropriate amine having the desired R¹ group with trimethylaluminum under inert atmospheric conditions followed by condensation with the appropriate cyanide having the desired R⁰ group. Suitable amines include substituted phenyl amines (e.g., 4-chlorophenyl amine, 4-fluorophenyl amine, 4-bromophenyl amine, 4-iodophenyl amine, 4-cyanophenyl amine, and the like) pyridin-2-yl amine, pyridin-3-yl amine, pyridin-4-yl amine, substituted pyridinyl amines (e.g., 2-dimethylaminopyridin-5-yl amine, 2-methoxypyridin-5-yl amine, 5-chloropyridin-2-yl amine, 5-methylpyridin-2-yl, 5-methoxypyridin-2-yl amine, 3-chloropyridin-4-yl; amine, 2-N-morpholinylpyridin-5-yl, and the like), and other commercially available or easily synthesized substituted or unsubstituted aryl and heteroaryl amines. Suitable cyano compounds include substituted benzonitriles (e.g., 2-chlorobenzonitrile, 2-fluorobenzonitrile, 2-methoxybenzonitrile, 2-methylbenzonitrile, 2,4-dichlorobenzonitrile, 2,4-difluorobenzonitrile, 2-chloro-4-fluorobenzonitrile, 2-chloro-4-methylbenzonitrile, 2,4-dimethoxybenzonitrile, 2-methyl-4-chlorobenzonitrile, and the like), cyano-substituted pyridines (e.g., 4-cyano-3-chloropyridine) and other commercially available or easily synthesized substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl nitriles.

Intermediate 1-5a may then be condensed with a 3-bromo-2-oxopropionic acid ester to produce the cyclized 4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole ester 1-5b using procedures analogous to those described by Khanna, I.K., et al., in *J. Med. Chem.*, 40, 1634 (1997). For example, the amidine intermediate 1-5a is refluxed in a polar solvent (e.g., isopropanol) in the presence of a mild base (e.g., sodium bicarbonate). Generally, the reaction (i.e., cyclization followed by dehydration) proceeds directly to the desired imidazole ester intermediate 1-5c. In some instances, it may be necessary to dehydrate the initial carbinol condensation product 1-5b with an acid catalyst (e.g., toluene sulfonic acid in refluxing toluene) to provide the desired imidazole ester 1-5c.

The imidazole ester I-5c is prepared from the 4-hydroxy-4,5-dihydro intermediate I-5b using standard dehydration procedures well-known to those skilled in the art. For example, intermediate I-5b may be treated with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in refluxing toluene. Alternatively, intermediate I-5b may be treated with methanesulfonyl chloride in the presence of a base (e.g., triethylamine). The bromo group may be introduced into intermediate I-5c by treating with bromine following a procedure described in *J. Het Chem.*, 34(3), 765-771 (1997). The bromo group of I-5c may then be converted to a formyl group to produce intermediate I-5d by first treating intermediate I-5c with a strong base (e.g., *n*-butyl lithium) followed by treatment with DMF. The amino functionality may then be introduced using procedures analogous to those discussed earlier for the pyrazole compounds. For example, intermediate I-5d may be reacted with the desired amine (R^4-NH_2) in the presence of $NaBH(OAc)_3$ to produce intermediate I-5e. The amino intermediate I-5e may then be cyclized to form the lactam by first hydrolyzing the ester group to its corresponding carboxylic acid followed by the formation of the amide linkage using procedures analogous to those discussed above for the pyrazole derivatives. Compound I-F may be further modified by attaching pendant R^{3a} and/or R^{3b} groups using procedures analogous to those discussed above. For example, treatment of Compound I-F with the desired reagents ($R^{2a}-L$ and/or $R^{2b}-L$, where L is a leaving group, such a halo group (e.g., bromo)) in the presence of a base such as KHMDSi.

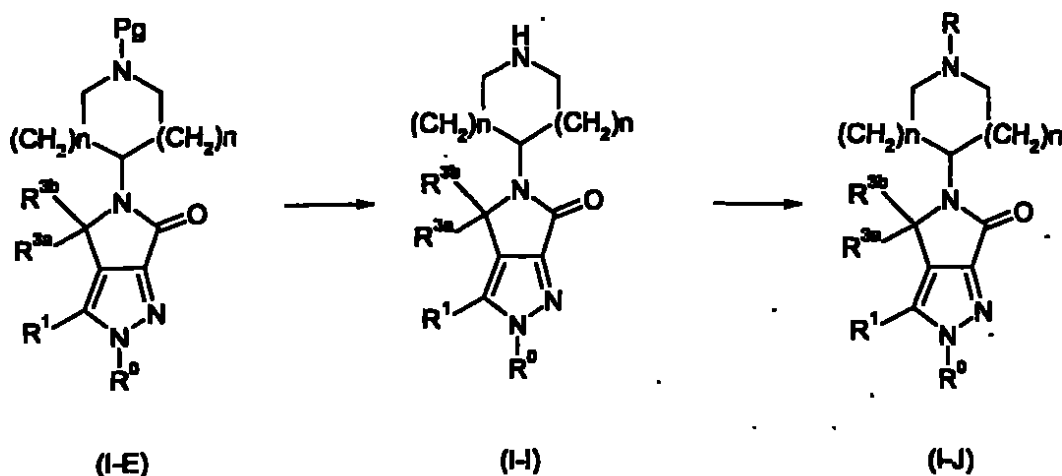
Scheme VI illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is carbon, B is nitrogen (imidazole) and X is $-C(R^{2a})(R^{2b})-$.



Scheme VI

The imidazole compound I-H may be prepared using procedures analogous to those discussed above for the preparation of the pyrazole derivative. (I-D). An extra methylene is introduced in the molecule by first reacting intermediate I-5e with the ylid formed from lithium hexamethyldisilazide and (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride to produce the vinyl ether I-6a. The vinyl ether is converted to the corresponding aldehyde by heating the vinyl ether intermediate in an acidic environment. The amino functionality (R^4 -NH) may then be introduced and the lactam ring formed using procedures analogous to those discussed above. As discussed above, the lactam may be formed by first hydrolyzing the ester, followed by formation of the amide linkage to produce Compound I-H.

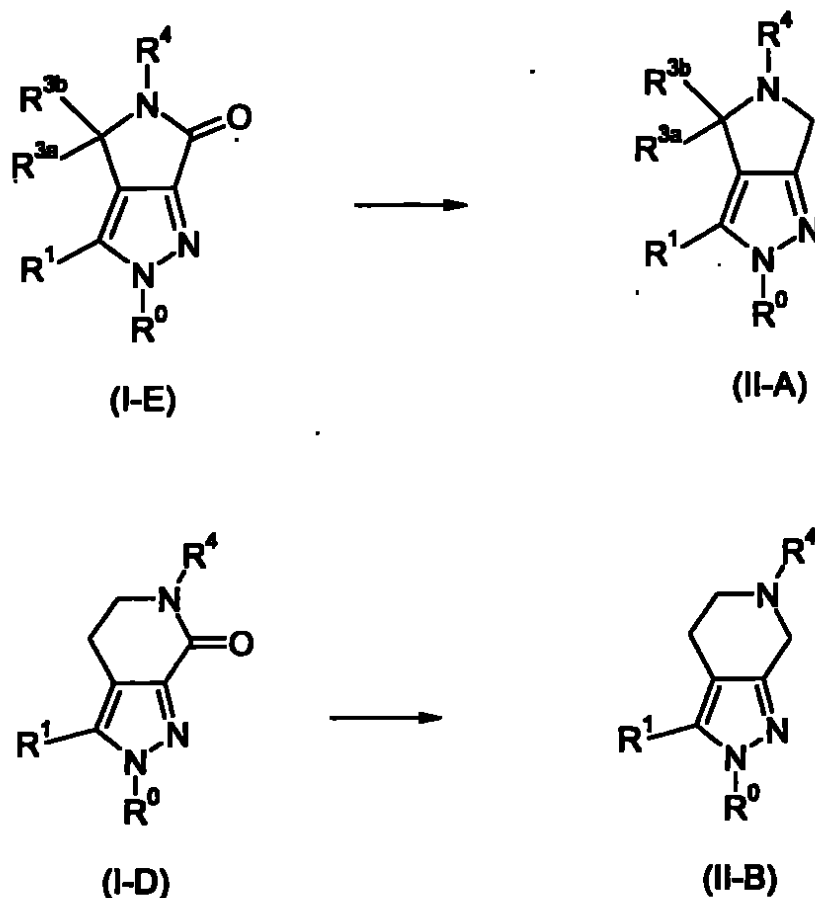
Compounds of Formula I wherein R^4 is an optionally substituted piperidinyI or pyrrolidinyI group can be prepared as shown in Scheme VII.



Scheme VII

Removal of the protecting group in Compound I-E can be accomplished by methods known in the art to give bicyclic amino derivatives such as I-I which can be subsequently reacted with alkyl halides in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a solvent such as DMF or treated with acid chlorides or sulfonyl chlorides in the presence of a base such as triethylamine in a non-polar solvent such as CH_2Cl_2 to give compounds such as I-J. Compound I-E can also be reacted with an aldehyde or ketone derivative in the presence of a reducing agent such as $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ as previously described to produce intermediate I-J.

Compounds of formulae II-A and II-B can be prepared as shown in Scheme VIII.



Scheme VIII

The pyrazole compound I-E is treated with a suitable reducing agent such as lithium aluminum hydride or borane (BH₃) in a polar, aprotic solvent such as THF at temperatures ranging from about 0°C to about 100°C to give compounds such as II-A. Compound II-B can be prepared from I-D using a similar reduction procedure. The imidazole compounds of formula II (A is carbon and B is nitrogen) may be prepared using analogous procedures.

Conventional methods and/or techniques of separation and purification known to one of ordinary skill in the art can be used to isolate the compounds of the present invention, as well as the various intermediates related thereto. Such techniques will be well known to one of ordinary skill in the art and may include, for example, all types of chromatography (high pressure liquid chromatography (HPLC), column chromatography using common adsorbents such as silica gel, and thin-layer chromatography), recrystallization, and differential (i.e., liquid-liquid) extraction techniques.

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a compound of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound, or prodrug with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pamoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See, e.g., Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers In Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from

4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-
 5 (alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or
 10 morpholino(C₂-C₃)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where
 15 each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).
 20

If a compound of the present invention incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.
 25
 30

The compounds of the present invention may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of the present invention as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of the present invention incorporates a double bond or a fused ring, both the *cis*- and *trans*- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereoisomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of the present invention may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of a chiral HPLC column.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

It is also possible that the intermediates and compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. The term "tautomer" or "tautomeric form" refers to structural isomers of different energies which are interconvertible *via* a low energy barrier. For example, proton tautomers (also known as prototropic tautomers) include interconversions *via* migration

of a proton, such as keto-enol and imine-enamine isomerizations. A specific example of a proton tautomer is the imidazole moiety where the proton may migrate between the two ring nitrogens. Valence tautomers include interconversions by reorganization of some of the bonding electrons.

5 The present invention also embraces isotopically-labeled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into
10 compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I and ^{36}Cl , respectively.

 Certain isotopically-labeled compounds of the present invention (e.g.,
15 those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater
20 metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Positron emitting isotopes such as ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , and ^{18}F are useful for positron emission tomography (PET) studies to examine substrate receptor occupancy. Isotopically labeled compounds of the present invention can
25 generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples herein below, by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

 Compounds of the present invention are useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists;
30 therefore, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of

37

32

the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present invention and a carrier, diluent or excipient. Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the compound of the present invention is being applied. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons skilled in the art as safe (GRAS) to be administered to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., PEG400, PEG300), etc. and mixtures thereof. The formulations may also include one or more buffers, stabilizing agents, surfactants, wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, antioxidants, opaquing agents, glidants, processing aids, colorants, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug (i.e., a compound of the present invention or pharmaceutical composition thereof) or aid in the manufacturing of the pharmaceutical product (i.e., medicament).

The formulations may be prepared using conventional dissolution and mixing procedures. For example, the bulk drug substance (i.e., compound of the present invention or stabilized form of the compound (e.g., complex with a cyclodextrin derivative or other known complexation agent)) is dissolved in a suitable solvent in the presence of one or more of the excipients described above. The compound of the present invention is typically formulated into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the drug and to give the patient an elegant and easily handleable product.

The pharmaceutical composition (or formulation) for application may be packaged in a variety of ways depending upon the method used for administering the drug. Generally, an article for distribution includes a container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also include appropriate warnings.

The present invention further provides a method of treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists in an animal that includes administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The method is particularly useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor (in particular, CB1 receptor) antagonists.

Preliminary investigations have indicated that the following diseases, conditions, and/or disorders are modulated by cannabinoid receptor antagonists: eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake),

32

33

tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g.,
5 erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, inflammation, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit disorder (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), Parkinson's disease, and type II diabetes.

10 Accordingly, the compounds of the present invention described herein are useful in treating diseases, conditions, or disorders that are modulated by cannabinoid receptor antagonists. Consequently, the compounds of the present invention (including the compositions and processes used therein) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic
15 applications described herein.

Other diseases, conditions and/or disorders for which cannabinoid receptor antagonists may be effective include: premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, migraines, panic disorder, anxiety, post-traumatic syndrome, social phobia, cognitive impairment in non-demented
20 individuals, non-amnesic mild cognitive impairment, post operative cognitive decline, disorders associated with impulsive behaviours (such as, disruptive behaviour disorders (e.g., anxiety/depression, executive function improvement, tic disorders, conduct disorder and/or oppositional defiant disorder), adult personality disorders (e.g., borderline personality disorder
25 and antisocial personality disorder), diseases associated with impulsive behaviours (e.g., substance abuse, paraphilias and self-mutilation), and impulse control disorders (e.g., intermittenne explosive disorder, kleptomania, pyromania, pathological gambling, and trichotillomania)), obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction in males
30 (e.g., premature ejaculation), sexual dysfunction in females, disorders of sleep (e.g., sleep apnea), autism, mutism, neurodegenerative movement

disorders, spinal cord injury, damage of the central nervous system (e.g., trauma), stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases (e.g., encephalitis or meningitis), cardiovascular disorders (e.g., thrombosis), and diabetes.

5 The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of from about 0.7 mg to about 7,000 mg per day. For a normal adult human having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram body weight is typically sufficient. However, some variability in the general
10 dosage range may be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular compound being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure. It
15 is also noted that the compounds of the present invention can be used in sustained release, controlled release, and delayed release formulations, which forms are also well known to one of ordinary skill in the art.

 The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the diseases, conditions
20 and/or disorders described herein. Therefore, methods of treatment that include administering compounds of the present invention in combination with other pharmaceutical agents are also provided. Suitable
 pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include anti-obesity agents such as apolipoprotein-B
25 secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY₃₋₃₆ or analogs thereof, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine),
 sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine
30 agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT_{2c} agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin

(the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), neuropeptide-Y antagonists (e.g., NPY Y5 receptor antagonists, such as the spiro compounds described
5 in US Patent Nos. 6,566,367; 6,649,624; 6,638,942; 6,605,720; 6,495,559; 6,462,053; 6,388,077; 6,335,345; and 6,326,375; US Publication Nos. 2002/0151456 and 2003/036652; and PCT Publication Nos. WO 03/010175. WO 03/082190 and WO 02/048152), thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor
10 agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related proteins (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse
15 agonists, neuromedin U receptor agonists and the like. Other anti-obesity agents, including the preferred agents set forth hereinbelow, are well known, or will be readily apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group
20 consisting of orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, pseudoephedrine, PYY₃₋₃₆ or an analog thereof, and 2-oxo-N-(5-phenylpyrazinyl)spiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

25 Representative anti-obesity agents for use in the combinations, pharmaceutical compositions, and methods of the invention can be prepared using methods known to one of ordinary skill in the art, for example, sibutramine can be prepared as described in U.S. Pat. No. 4,929,629; bromocriptine can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 3,752,814 and
30 3,752,888; orlistat can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874; PYY₃₋₃₆ (including analogs)

can be prepared as described in US Publication No. 2002/0141985 and WO 03/027637; and the NPY Y5 receptor antagonist 2-oxo-N-(5-phenyl-pyrazinyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide can be prepared as described in US Publication No. 2002/0151456. Other useful

5 NPY Y5 receptor antagonists include those described in PCT Publication No. 03/082190, such as 3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)-spiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine]-1'-carboxamide; 3-oxo-N-(7-trifluoromethylpyrido[3,2-b]pyridin-2-yl)-spiro-[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidine]-1'-carboxamide; N-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro-[isobenzofuran-1(3H), [4'-

10 piperidine]-1'-carboxamide; *trans*-3'-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrimidinyl)] spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamide; *trans*-3'-oxo-N-[1-(3-quinolyl)-4-imidazolyl]spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamide; *trans*-3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)spiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-N-[5-(3-

15 fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[5-azaisobenzofuran-1(3H), 1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-N-[5-(2-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[5-azaisobenzofuran-1(3H), 1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-N-[1-(3,5-difluorophenyl)-4-imidazolyl]-3-oxospiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-3-oxo-N-(1-phenyl-4-

20 pyrazolyl)spiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-N-[1-(2-fluorophenyl)-3-pyrazolyl]-3-oxospiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-3-oxo-N-(1-phenyl-3-pyrazolyl)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide; *trans*-3-oxo-N-(2-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-

25 cyclohexane]-4'-carboxamide; and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. All of the above recited U.S. patents and publications are incorporated herein by reference.

Other suitable pharmaceutical agents that may be administered in combination with the compounds of the present invention include agents

30 designed to treat tobacco abuse (e.g., nicotine receptor partial agonists, bupropion hydrochloride (also known under the tradename Zyban™) and

34
35

nicotine replacement therapies), agents to treat erectile dysfunction (e.g., dopaminergic agents, such as apomorphine), ADD/ADHD agents (e.g., Ritalin™, Strattera™, Concerta™ and Adderall™), and agents to treat alcoholism, such as opioid antagonists (e.g., naltrexone (also known under the tradename ReVia™) and nalmeferne), disulfiram (also known under the tradename Antabuse™), and acamprosate (also known under the tradename Campral™)). In addition, agents for reducing alcohol withdrawal symptoms may also be co-administered, such as benzodiazepines, beta-blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (Neurontin™). Treatment for alcoholism is preferably administered in combination with behavioral therapy including such components as motivational enhancement therapy, cognitive behavioral therapy, and referral to self-help groups, including Alcohol Anonymous (AA).

Other pharmaceutical agents that may be useful include antihypertensive agents; anti-inflammatory agents (e.g., COX-2 inhibitors); antidepressants (e.g., fluoxetine hydrochloride (Prozac™)); cognitive improvement agents (e.g., donepezil hydrochloride (Aircept™) and other acetylcholinesterase inhibitors); neuroprotective agents (e.g., memantine); antipsychotic medications (e.g., ziprasidone (Geodon™), risperidone (Risperdal™), and olanzapine (Zyprexa™)); insulin and insulin analogs (e.g., LysPro insulin); GLP-1 (7-37) (insulinotropin) and GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonylureas and analogs thereof: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glypizide®, glimepiride, repaglinide, meglitinide; biguanides: metformin, phenformin, buformin; α₂-antagonists and imidazolines: midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linoglriride, A-4166; glitazones: ciglitazone, Actos® (pioglitazone), englitazone, troglitazone, darglitazone, Avandia® (BRL49653); fatty acid oxidation inhibitors: clomoxir, etomoxir; α-glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, carniglibose, MDL-73,945; β-agonists: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; phosphodiesterase inhibitors: L-

386,398; lipid-lowering agents: benfluorex; fenfluramine; vanadate and vanadium complexes (e.g., Naglivan[®]) and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG
5 994, pramlintide (Symlin[™]), AC 2993, nateglinide, aldose reductase inhibitors (e.g., zopolrestat), glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitors and/or cholesterol biosynthesis inhibitors or cholesterol absorption inhibitors, especially a HMG-CoA reductase inhibitor, or a HMG-CoA
10 synthase inhibitor, or a HMG-CoA reductase or synthase gene expression inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid sequesterant, a fibrate, an ACAT inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, an anti-oxidant or niacin. The compounds of the present invention may also be administered in combination with a naturally occurring compound that acts to lower plasma
15 cholesterol levels. Such naturally occurring compounds are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract, *Hoodia* plant extracts, and niacin.

The dosage of the additional pharmaceutical agent is generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being
20 treated, the extent of treatment desired, the nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment and the nature of the effect desired. In general, the dosage range of the additional pharmaceutical agent is in the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kilogram body weight of the individual per day, preferably from about 0.1 mg to about
25 10 mg per kilogram body weight of the individual per day. However, some variability in the general dosage range may also be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular anti-obesity agent being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a
30 particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent is administered to a subject in need of such treatment, preferably in the form of a pharmaceutical composition. In the combination aspect of the invention, the compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent (e.g., anti-obesity agent, nicotine receptor partial agonist, dopaminergic agent, or opioid antagonist) may be administered either separately or in the pharmaceutical composition comprising both. It is generally preferred that such administration be oral. However, if the subject being treated is unable to swallow, or oral administration is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration may be appropriate.

According to the methods of the invention, when a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent are administered together, such administration can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is especially preferred that such administration be oral and simultaneous.

When a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each can be by the same or by different methods.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent (referred to herein as a "combination") is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, a compound of the present invention or a combination can be administered to a patient separately or together in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral, (for example, intravenous, intramuscular, or subcutaneous) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal,

intravesical, local (for example, powder, ointment or drop), or buccal, or nasal, dosage form.

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, 5 dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Suitable aqueous and nonaqueous carriers or diluents (including solvents and vehicles) include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such 10 as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain excipients such as preserving, 15 wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of microorganism contamination of the compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged 20 absorption of injectable pharmaceutical compositions can be brought about by the use of agents capable of delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, a compound of the 25 present invention or a combination is admixed with at least one inert excipient, diluent or carrier. Suitable excipients, diluents or carriers include materials such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders (e.g., starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid and the like); (b) binders (e.g., carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, 30 polyvinylpyrrolidone, sucrose, acacia and the like); (c) humectants (e.g., glycerol and the like); (d) disintegrating agents (e.g., agar-agar, calcium

carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate and the like); (e) solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound of the present invention and/or the additional pharmaceutical agent in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The drug can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, sesame seed oil and the like), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

Besides such inert diluents, the composition can also include excipients, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

5 Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the combination, may further comprise carriers such as suspending agents, e.g., ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

10 Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention or a combination with suitable non-irritating excipients or carriers, such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ordinary room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity thereby releasing the active
15 component(s).

 Dosage forms for topical administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents may comprise ointments, powders, sprays and inhalants. The drugs are admixed under sterile condition with a
20 pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also intended to be included within the scope of the present invention.

 The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages, etc. useful for non-human animals. The administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents can be effected orally or non-orally (e.g., by injection).

 An amount of a compound of the present invention or combination of
30 a compound of the present invention with an anti-obesity agent is administered such that an effective dose is received. Generally, a daily dose

that is administered orally to an animal is between about 0.01 and about 1,000 mg/kg of body weight, preferably between about 0.01 and about 300 mg/kg of body weight.

Conveniently, a compound of the present invention (or combination)
5 can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the compound is ingested with the daily water supply. The compound can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water-soluble salt).

Conveniently, a compound of the present invention (or combination)
10 can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the compound in an excipient, diluent or carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as
15 alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the compound in the finished feed
20 with which the premix is blended. Preferably, the compound is thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the compound may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the
25 proportions of compound in the concentrate are capable of wide variation since the amount of the compound in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of compound.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer
30 with proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements, which are suitable for

direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound of the present invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender, to ensure homogeneity.

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the compound across the top of the dressed feed.

Drinking water and feed effective for increasing lean meat deposition and for improving lean meat to fat ratio are generally prepared by mixing a compound of the present invention with a sufficient amount of animal feed to provide from about 10^{-3} to about 500 ppm of the compound in the feed or water.

The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally contain from about 1 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to about 300 grams per ton of feed. The preferred poultry and domestic pet feeds usually contain about 1 to about 400 grams and preferably about 10 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed.

For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention (or combination) may be prepared in the form of a paste or a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal in which increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio is sought.

In general, parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a compound of the present invention (or combination) to provide the animal with about 0.01 to about 20 mg/kg/day of body weight of the drug. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic

pets is in the range of from about 0.05 to about 10 mg/kg/day of body weight of drug.

Paste formulations can be prepared by dispersing the drug in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

Pellets containing an effective amount of a compound of the present invention, pharmaceutical composition, or combination can be prepared by admixing a compound of the present invention or combination with a diluent such as carbowax, camuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting process.

It is, of course, recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level which will provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired. Moreover, implants may also be made periodically during the animal treatment period in order to maintain the proper drug level in the animal's body.

The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and/or trim unwanted fat from pet animals, the instant invention provides the means by which this may be accomplished. For poultry, beef and swine breeders, utilization of the method of the present invention yields leaner animals that command higher sale prices from the meat industry.

Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

EXAMPLES

Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI),

Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

The acronyms listed below have the following corresponding
5 meanings:

LIN(TMS)₂ - lithium hexamethyldisilazide

PS-DIEA - polystyrene-bound diisopropylethylamine

AIBN - 2,2'-azobisisobutyronitrile

HOAt - 1-hydroxy-7-azabenzotriazole

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

General Experimental Procedures

NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 or 500 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 and 500 MHz ¹H,
15 respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet; v br s, very broad singlet; br m, broad multiplet; 2s, two singlets. In some cases only representative ¹H NMR peaks are given.

20 Mass spectra were recorded by direct flow analysis using positive and negative atmospheric pressure chemical ionization (APCI) scan modes. A Waters APCI/MS model ZMD mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system was used to carry out the experiments

Mass spectrometry analysis was also obtained by RP-HPLC gradient
25 method for chromatographic separation. Molecular weight identification was recorded by positive and negative electrospray ionization (ESI) scan modes. A Waters/Micromass ESI/MS model ZMD or LCZ mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system and HP 1100 DAD was used to carry out the experiments.

30 Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for

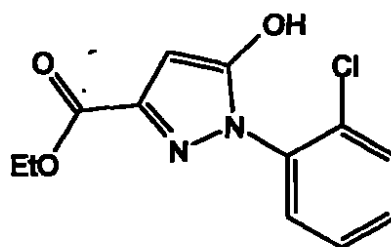
³⁵Cl/³⁷Cl-containing ions and 1:1 for ⁷⁹Br/⁸¹Br-containing ions) and only the lower mass ion is given. MS peaks are reported for all examples.

Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line (λ = 589 nm) at the indicated temperature and are reported as follows $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentration (c = g/100 ml), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μ m; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Biotage™ columns (ISC, Inc., Shelton, CT) under low nitrogen pressure. Radial chromatography was performed using a Chromatotron™ (Harrison Research).

Preparation of Key Intermediates

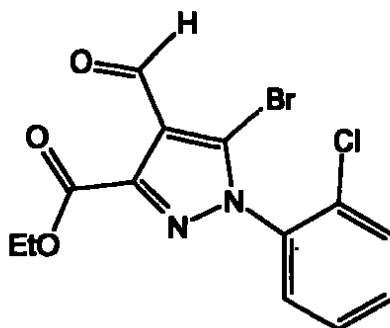
Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-
carboxylic acid ethyl ester (I-1a):



I-1a

To a stirred solution of 2-chlorophenyldiazine hydrochloride (22.4 g) and potassium carbonate (34.5 g) in ethanol (250 ml) was added diethyl acetylenedicarboxylate (20 ml) and the resulting mixture was heated at reflux for 18 hours. The reaction mixture was cooled, 6 N hydrochloric acid (75 ml) and water (500 ml) were added sequentially. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer washed with water, brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The resulting gum was stirred with isopropyl ether (250 ml) to afford the title compound (I-1a) as a tan solid, (23 g) after filtering and drying *in vacuo*.

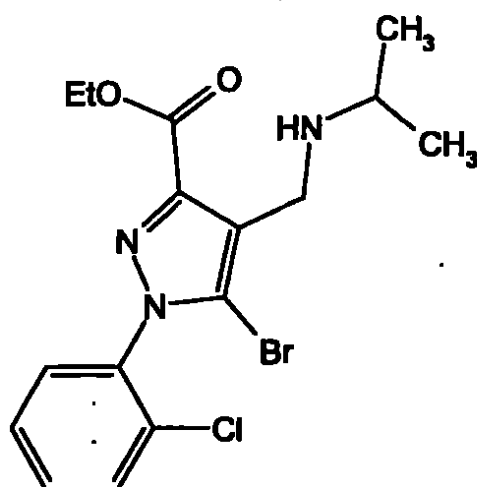
Preparation of Intermediate 5-Bromo-1-(2-chloro-phenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-1b):



I-1b

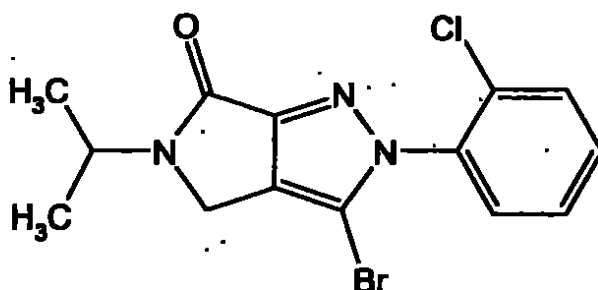
5 To a stirred solution of 1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **I-1a** (18.2 g) and phosphorus oxybromide (39 g) in 1,2-dichloroethane (200 ml) was added dimethylformamide (10.5 ml) over a 15-min period. The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours, cooled, then an additional portion of phosphorus oxybromide (98 g) was
10 added and refluxing was continued for 20 hours. The black reaction mixture was cooled, poured over ice (150 g) and stirred for 30 minutes. The mixture was extracted with dichloromethane (2x), the combined organic layers dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to afford a dark oil. The oil was passed through a 200 g plug of silica gel, eluting with 30%
15 hexanes:dichloromethane to afford the title compound (**I-1b**) as a yellow solid, 8.3 g.

Preparation of Intermediate 5-Bromo-1-(2-chloro-phenyl)-4-(isopropylamino-methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-1c):

**1-1c**

To a stirred solution of 5-bromo-1-(2-chloro-phenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (2 g), isopropylamine (0.95 ml) and acetic acid (0.4 ml) in 1,2-dichloroethane (16 ml) was added sodium triacetoxyborohydride (1.8 g) and the resulting slurry was stirred for 18 hours. The reaction was diluted into ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to afford the title compound (**1-1c**) as a golden oil, 2.5 g.

Preparation of Intermediate 3-Bromo-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one (1-1d):

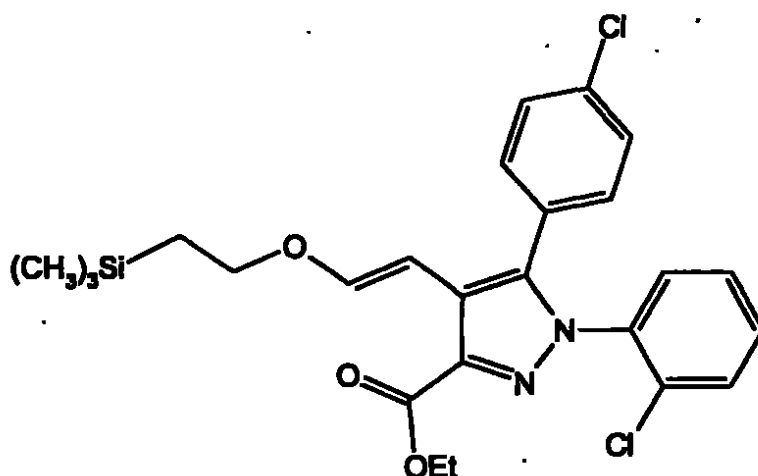
**1-1d**

A solution of 5-bromo-1-(2-chloro-phenyl)-4-(isopropylamino-methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (2.2 g) and 1 N aqueous sodium hydroxide (33 ml) in ethanol (55 ml) was heated at 50°C for 2 hours. The reaction was cooled, acidified to pH~2 with concentrated hydrochloric acid and concentrated to a solid *in vacuo*. The solids were slurried with ethanol

(50 ml), filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a white solid, 2.1 g.

To a stirred solution of the above solid (2.0 g), triethylamine (3 ml) in dichloromethane (22 ml) was added 1-propanephosphoric acid cyclic anhydride (5 ml of 50% solution in ethyl acetate) and the resulting solution was stirred for 20 hours. The reaction was diluted in ethyl acetate, washed with 1 N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, brine and dried (Na_2SO_4) to afford the title compound (1-1d) as a tan solid, 2.0 g.

10 Preparation of Intermediate 5-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-4-[2-(2-trimethylsilyl-ethoxy)-vinyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (1-3a):



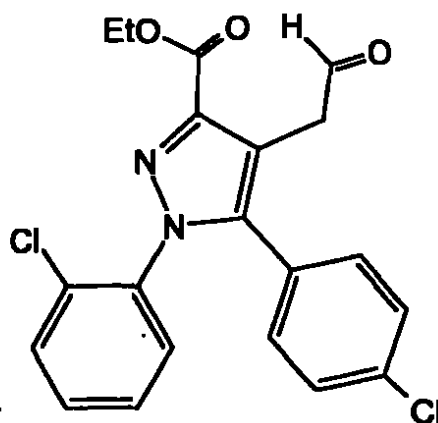
1-3a

15 A slurry of sodium hydride (45 mg of 60% in oil) in dimethyl sulfoxide (2 ml) was stirred at 75°C for 45 minutes, cooled to room temperature, then (2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (480 mg) was added in one portion to produce a red solution. After 10 minutes, a solution of 5-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (218 mg) in dimethylsulfoxide (1 ml) was added dropwise
20 and the resulting solution was stirred for 1 hour. Saturated aqueous ammonium chloride was added and the reaction mixture was partitioned between diethyl ether and water. The organic phase was dried (Na_2SO_4)

27
42

and concentrated *in vacuo* to afford a purple oil. Silica gel chromatography (30% ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound (1-3a) as a golden oil, 210 mg.

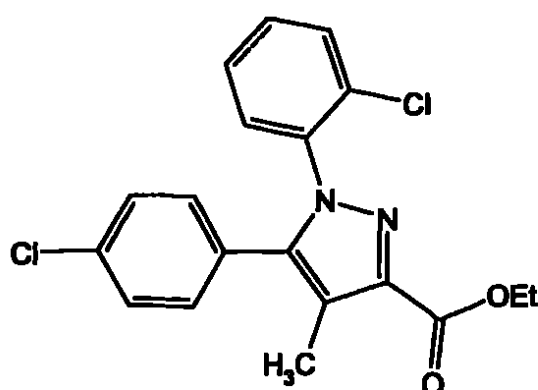
5 Preparation of Intermediate 5-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-4-(2-oxo-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (1-3b):



1-3b

A solution of 5-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-4-[2-(2-trimethylsilyl-ethoxy)-vinyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester 1-3a (210 mg) in 95:5 acetonitrile:conc. hydrofluoric acid (3 ml) was stirred for 2 hours. The reaction was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound 1-3b, which was taken directly on to the next reaction.

Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (1-4a):

**1-4a**

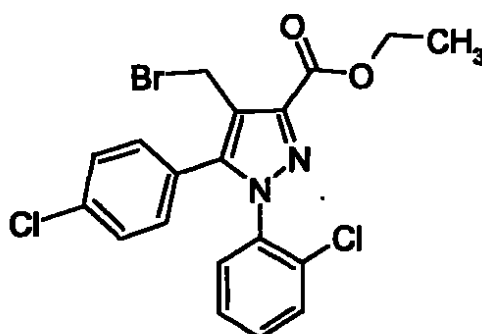
A solution of 4-chloropropiophenone (16.9 g, 100 mmol) in diethylether (20 ml) was added to a solution of $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 M solution in THF, 100 ml, 100 mmol) in diethylether (400 ml) at -78°C . The reaction mixture was stirred at -78°C for 0.75 hour, then diethyl oxalate (15 ml, 110 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was slowly allowed to warm to room temperature and stir for 17 hours. The diethyl ether was removed under vacuum and the residue was diluted with diethyl ether. A light yellow solid precipitated out of solution and was collected by filtration (9.9 g, 36%). This solid, which was used without further purification, was dissolved in isopropyl alcohol (200 ml), and 2-chlorophenylhydrazine (5.9 g, 36.1 mmol) and conc. H_2SO_4 (0.4 ml) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 17 hours. After cooling to room temperature, NaHCO_3 (1 g) was added. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was diluted with EtOAc and the organic solution was washed with sat'd aq NaHCO_3 and sat'd aq NaCl , dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with cyclohexane to give **1-4a** as an off-white solid (9.5 g, 25%): +APCI MS ($M+1$) 375.0.

20

Preparation of Intermediate 4-Bromomethyl-1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (1-4b):

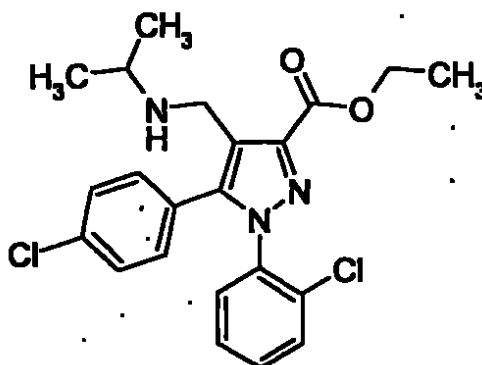
42

43

**I-4b**

A mixture of 1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **I-4a** (2.8 g, 7.46 mmol), N-bromosuccinimide (1.6 g, 8.95 mmol), AIBN (245 mg, 1.49 mmol) in CCl₄ (60 ml) was heated under reflux for 17 hours. The reaction was cooled to room temperature, filtered to remove any solids, and concentrated under vacuum. The crude residue was purified via silica gel chromatography (Flash 40) using a solvent gradient of 10% EtOAc/hexanes to 20% EtOAc/hexanes to give the desired product (**I-4b**) as an amorphous solid (2.2 g, 64%): +APCI MS (M+1) 455.0.

Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-(isopropylamino-methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-4c):

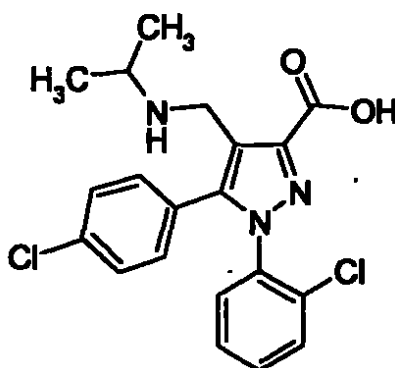


15

A mixture of 4-bromomethyl-1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester **I-4b** (200 mg, 0.44 mmol), isopropyl amine (26 mg, 0.44 mmol), K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol) in CH₃CN (5 ml) was stirred for 17 hours at room temperature. The reaction mixture

was filtered to remove insoluble material and concentrated under vacuum. The residue was diluted with EtOAc and the organic solution was washed with H₂O and sat'd aq. NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on SiO₂-gel chromatography using a solvent gradient of 20% EtOAc/hexanes to 75% EtOAc/hexanes to give the product (1-4c) as an amorphous solid (40 mg, 21%): +APCI MS (M+1) 432.2.

Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-(isopropylamino-methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1-4d):



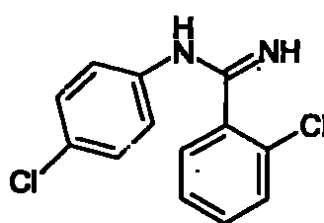
1-4d

A solution of 1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-(isopropylamino-methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester 1-4c (32 mg, 0.074 mmol) in a 1:4 solution of 1M KOH/EtOH (10 ml) was stirred at 50 °C for 6 hours and at 37 °C for 72 hours. The reaction mixture was treated with conc. HCl until the pH of the solution was approximately 1 and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with EtOH and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum to give 1-4a as a white solid (40 mg, 100%): +APCI MS (M+1) 404.1.

Preparation of Intermediate 2-Chloro-N-(4-chloro-phenyl)-benzamidine (1-5a):

43

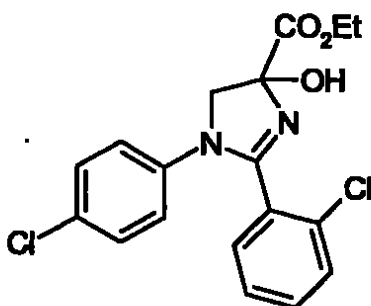
44

**I-5a**

Trimethylaluminum (2M in hexanes, 100 ml, 200 mmol) was added dropwise to a solution of 4-chloro-phenylamine (18.2 g, 143 mmol) in toluene (550 ml) under a N₂ atmosphere at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 3.5 hours. A solution of 2-chlorobenzonitrile (23.6 g, 171 mmol) in toluene (140 ml) was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 17 hours, during which time it became homogeneous. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured over a slurry of silica gel in CHCl₃/methanol (2:1). After filtration, the filter cake was washed with a mixture of CH₂Cl₂/MeOH (2:1). The combined filtrates were concentrated *in vacuo*, and the solid yellow residue was triturated with hexanes/ether (2:1). The product **I-5a** (25.1 g, 66%) was used in the next reaction without further purification.

15

Preparation of Intermediate 1-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-5b):

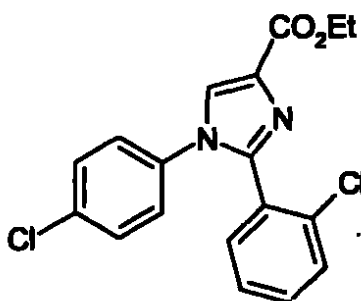
**I-5b**

A mixture of 2-chloro-N-(4-chlorophenyl)-benzimidine (**I-5a**), 25.1 g, 95 mmol) and NaHCO₃ (84 g, 189 mmol) in 2-propanol (473 ml) was treated with 3-bromo-2-oxo-propionic acid ethyl ester (14.3 ml, 22 g, 113 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C for 17 hours. After cooling to room

20

temperature, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with CH₂Cl₂ and the organic solution was washed with H₂O, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to provide the product, 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester 1-5b, as a dark red residue (36 g).

Preparation of 1-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-5c):



1-5c

10

The crude 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-5b, 36 g, 94.7 mmol) obtained from the previous step and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (4.5 g, 24 mmol) in toluene (630 ml) was heated under reflux for 17 hours.

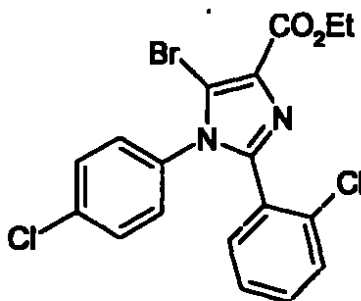
15 The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude residue was taken up in CH₂Cl₂ and the organic solution was washed with H₂O, sat'd aq. NaHCO₃, and sat'd aq NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by plug filtration through silica gel using a gradient of 2% EtOAc/CH₂Cl₂ to 10% EtOAc/CH₂Cl₂. The fractions containing the product were concentrated, and

20 the oily residue was diluted with 1:3 EtOAc/hexanes (200 ml). After 1 hour, a solid precipitated out of solution and was collected by filtration to provide 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester 1-5c (18.63 g, 69.7%).

25

45

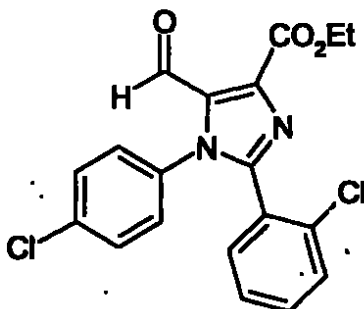
Preparation of 5-Bromo-1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-5d):



I-5d

5 Bromine (3.6 ml, 0.07 mol) was added to a solution of 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-5c, 3.6 g, 0.01 mol) in glacial acetic acid (50 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 17 hours, poured over ice-water, and treated with 25% aq. NaOH until the orange solution turned yellow. The aqueous
10 solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x) and the combined extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give the desired compound I-5d as an oil (4.7 g): +APCI MS (M+1) 441.1; ¹H NMR (CD₃Cl) δ 1.41 (3H, t), 4.43 (2H, q), 7.08-7.12 (2H, m), 7.20 - 7.40 (7H, m).

15 Preparation of Intermediate 1-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-5e):



I-5e

To a solution of 5-bromo-1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-5d, 4.4 g, 0.01 mmol) in anhydrous
20

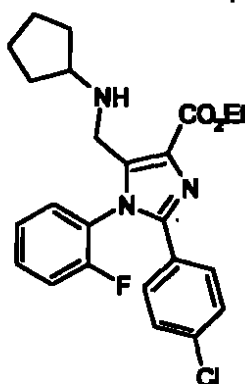
THF (100 ml) and under a N₂ atmosphere at -78 °C was slowly added *tert.*-butyl lithium (13 ml of 1.7 M solution in pentane, 0.22 mol). After 1 hour at -78°C, DMF (7.7 ml, 0.1 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2.5 hours, quenched with sat'd aq. NH₄Cl (10 ml),
5 allowed to slowly warm to room temperature, and finally poured into sat'd aq. NaCl. The aqueous solution was extracted with Et₂O (3x) and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified via flash chromatography using a solvent gradient of 1:3 EtOAc/hexanes to 1:1 EtOAc/hexanes to give the desired product 1-5e as a
10 pale yellow amorphous glass (2.0 g): +APCI MS (M+1) 389.2; ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 1.41 (3H, t), 4.45 (2H, q), 7.09-7.14 (2H, m), 7.24-7.39 (7H, m), 10.50 (1H, s).

The following two intermediates were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of 1-(4-chloro-phenyl)-
15 2-(2-chloro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-5e):

2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-fluoro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-5e-2);

20 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-5e-3).

Preparation of intermediate 2-(4-Chloro-phenyl)-5-cyclopentylaminomethyl-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-5f):



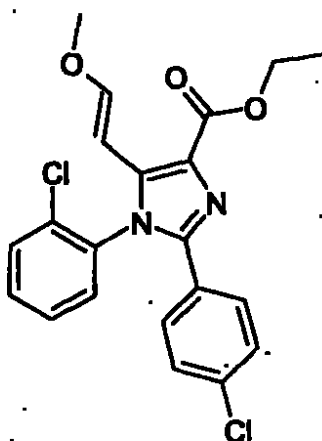
45

46

I-5f

A solution of 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-fluoro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester I-5e-2 (1000 mg, 2.68 mmol), cyclopentylamine (251 mg, 2.95 mmol), NaBH(OAc)₃ (796 mg, 3.76 mmol) in dichloroethane was stirred for 17 h at room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with CHCl₃. The organic solution was washed with sat'd aq. NaHCO₃ and sat'd aq. NaCl, dried, and concentrated under vacuum. The crude residue was purified on SiO₂-gel (Flash 40s) using a solvent gradient of 30%EtOAc/hexanes to 80% EtOAc/hexanes to give the desired product (I-5f) as a yellow oil (680 mg, 57%): +APCI MS (M+1) 442.2.

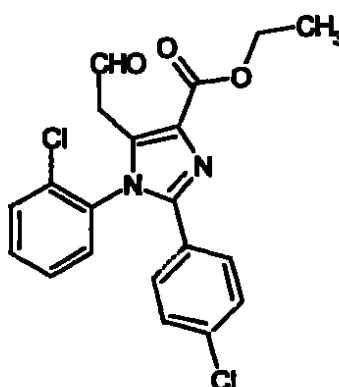
Preparation of Intermediate 2-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-methoxy-vinyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-5g):

I-5g

To a solution of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (533 mg, 1.55 mmol) in THF (10 ml) at 0°C was added lithium hexamethyldisilazide (1.55 ml, 1M solution, 1.55 mmol). The reaction mixture was stirred for 0.5 h and cooled to -78°C. A solution of 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester I-5e (408 mg, 1.05 mmol) in THF (5 ml) was slowly added via cannula. The reaction mixture was stirred at -78°C for 5 min, then was allowed to

warm to room temperature and stir for 3 hours. The reaction mixture was quenched with H₂O and diluted with EtOAc. The organic solution was separated and the aqueous layer was extracted once with EtOAc. The combined EtOAc extracts were washed with sat'd aq. NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on 4 mm chromatotron plates using 1:1 EtOAc/hexanes to give the product (**1-5g**) as two isomeric compounds (148 mg, 34% and 157 mg, 36%): +APCI MS (M+1) 417.2

10 Preparation of Intermediate 2-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-oxo-ethyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (**1-5h**):

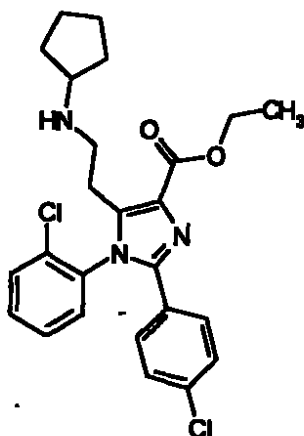


1-5h

A solution of 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-methoxy-vinyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester **1-5g** (275 mg, 0.659 mmol) and H₂SO₄ (200 μ l) in 5:1 THF/H₂O (18 ml) was heated at 70°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and treated with 1M K₂CO₃ until the pH of the reaction mixture was ~6. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were washed with sat'd aq. NaCl, dried, and concentrated *in vacuo* to give a mixture of the starting material and product (**1-5h**): +APCI MS (M+1) 403.3

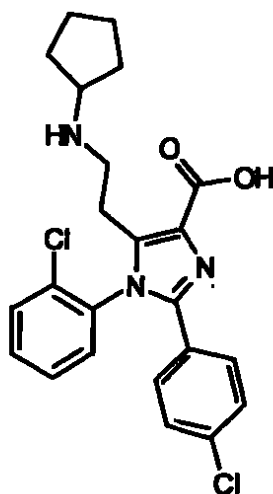
Preparation of intermediate 2-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-cyclopentylamino-ethyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (**1-5i**):

47

1-5i

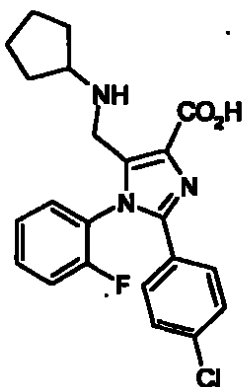
Sodium triacetoxyborohydride (32 mg, 0.152 mmol) was added to a
5 solution of 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-oxo-ethyl)-1H-
imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester 1-5h (34 mg, 0.084 mmol),
cyclopentylamine (12 μ l, 0.118 mmol), and acetic acid (5 μ l, 0.09 mmol) in
1,2-dichlorethane (2 ml) at room temperature. The reaction mixture was
quenched with 1N NaOH and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined
10 CH₂Cl₂ extracts were washed with sat'd aq NaCl, dried, and concentrated *in*
vacuo. The crude residue was purified on a 1 mm chromatotron plate using
100% EtOAc to give 1-5i as a colorless oil (22 mg): +APCI MS (M+1) 472.2.

Preparation of Intermediate 2-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-
15 cyclopentylamino-ethyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid (1-5i)

**1-5j**

To a solution of 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-cyclopentylamino-ethyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester **1-5i** (22 mg, 0.46 mmol) in absolute EtOH (2 ml) was added 1N KOH (500 μ l). The reaction mixture was heated to 85°C for 4 hours and then was concentrated to a quarter fraction of the original volume. The pH of the solution was adjusted to approximately 3.5 using 10% HCl. The aqueous ethanolic solution was concentrated to dryness to give the **1-5j** as a solid (20 mg):
+APCI MS (M+1) 444.4.

Preparation of Intermediate 2-(4-Chloro-phenyl)-5-cyclopentylaminomethyl-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid (1-5k):

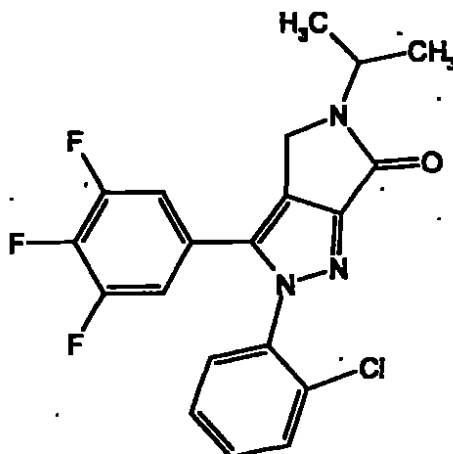
**1-5k**

A solution of 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentylaminomethyl-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester 1-5f (1.2 g, 2.68 mmol) in 1:2 1M KOH/THF was stirred at 55°C for 17 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and acidified to pH~1 with concentrated hydrochloric acid. The residue was slurried in EtOH and filtered to remove KCl. The filtrate was concentrated under vacuum to give 1-5k as an off-white solid (1.26 g, 97%): +APCI MS (M+1) 414.0.

Example 1 illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is a bond.

Example 1

Preparation of 2-(2-Chloro-phenyl)-5-isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one (1A-1)



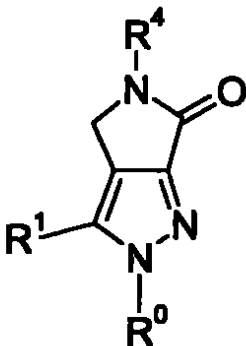
1A-1

A nitrogen-purged solution of 3-bromo-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one 1-1d (100 mg), cesium fluoride (85 mg), 3,4,5-trifluorophenylboronic acid (74 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (32 mg) in 1,2-dimethoxyethane (1 ml) were stirred in a sealed vial at 80°C for 6 hours. The reaction was cooled and partitioned between ethyl acetate/water, the organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford an oil. Reverse phase HPLC (gradient of 40% to 100% acetonitrile:0.01% aqueous ammonium hydroxide) afforded the title compound (1A-1) as an off-white foam, 19 mg.

¹H NMR in CDCl₃ (ppm): δ 7.6-7.4 (m, 4H), 6.78-6.65 (m, 2H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 1.36 (d, 6H); ms (LCMS) m/z = 406.3 (M+1)⁺.

The compounds listed in Table 1 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 1A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

Table 1

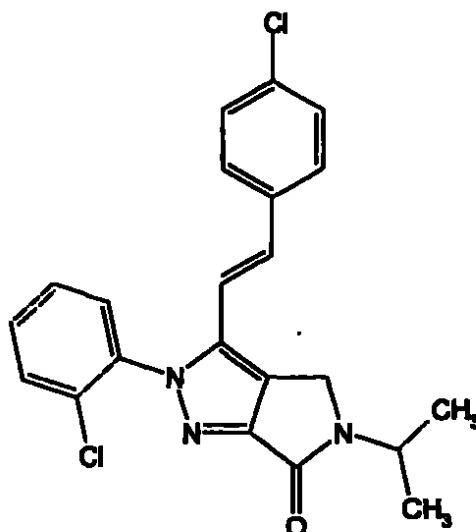


10

Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	LCMS m/z (M+1) ⁺
1A-2	2-chlorophenyl	2-chlorophenyl	-CH(CH ₃) ₂	386.3
1A-3	2-chlorophenyl	4-(methoxy-methyl)phenyl	-CH(CH ₃) ₂	396.4
1A-4	2-chlorophenyl	2-fluorophenyl	-CH(CH ₃) ₂	370.3
1A-5	2-chlorophenyl	2-methoxy-pyridyl-5-yl	-CH(CH ₃) ₂	383.4
1A-6	2-chlorophenyl	3-chloro-4-fluorophenyl	-CH(CH ₃) ₂	404.2
1A-7	2-chlorophenyl	4-fluoro-3-methylphenyl	-CH(CH ₃) ₂	384.3
1A-8	2-chlorophenyl	vinyl	-CH(CH ₃) ₂	302.3
1A-9	2-chlorophenyl	4-(trifluoromethyl)-phenyl	2,2,2-trifluoroethyl	460.4
1A-10	2-chlorophenyl	4-(trifluoromethyl)-phenyl	isopropyl	420.4
1A-11	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	ethyl	372.4
1A-12	2-chlorophenyl	2-chlorophenyl	isopropyl	386.3

Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	LCMS m/z (M+1) ⁺
1A-13	2-chlorophenyl	4-(methoxymethyl)-phenyl	isopropyl	396.4
1A-14	2-chlorophenyl	2-fluorophenyl	isopropyl	370.3
1A-15	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2-fluoroethyl	390.3
1A-16	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2,2-difluoroethyl	408.1
1A-17	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2,2,2-trifluoroethyl	426.3
1A-18	2-chlorophenyl	4-ethoxyphenyl	t-butyl	410.4
1A-19	2-chlorophenyl	4-ethoxyphenyl	i-butyl	410.4
1A-20	2-chlorophenyl	4-ethoxyphenyl	ethyl	382.4
1A-21	2-chlorophenyl	4-ethoxyphenyl	isopropyl	396.4
1A-22	2-chlorophenyl	4-ethoxyphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	436.4
1A-23	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	t-butyl	394.5
1A-24	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	i-butyl	394.5
1A-25	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	ethyl	366.4
1A-26	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	isopropyl	380.4
1A-27	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	420.4
1A-28	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	2,2-difluoropropyl	416.5
1A-29	2-chlorophenyl	4-isopropoxyphenyl	t-butyl	424.3
1A-30	2-chlorophenyl	4-isopropoxyphenyl	i-butyl	424.3
1A-31	2-chlorophenyl	4-isopropoxyphenyl	ethyl	396.2
1A-32	2-chlorophenyl	4-isopropoxyphenyl	isopropyl	410.2
1A-33	2-chlorophenyl	4-isopropoxyphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	450.2
1A-34	2-chlorophenyl	4-isopropoxyphenyl	2,2-difluoropropyl	446.3
1A-35	2-chlorophenyl	4-t-butylphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	448.5
1A-36	2-chlorophenyl	4-t-butylphenyl	2,2-difluoropropyl	444.5
1A-37	2-chlorophenyl	4-i-propylphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	434.5
1A-38	2-chlorophenyl	4-i-propylphenyl	2,2-difluoropropyl	430.5

Preparation of 2-(2-Chloro-phenyl)-3-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one (1A-39):



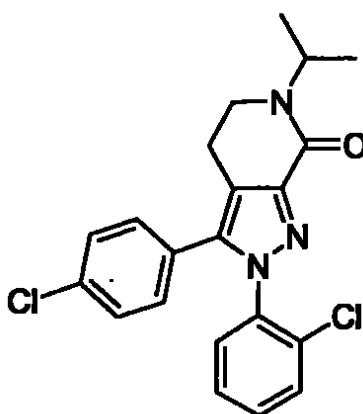
1A-39

To a stirred solution of 2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-3-vinyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one 1A-8 (42 mg), palladium acetate (3 mg) and 4-chloriodobenzene (300 mg) were stirred for 18 hours. The reaction was concentrated and chromatographed on silica gel (gradient 30% to 60% ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (1A-39), 44 mg. ¹H NMR in d₆-DMSO (ppm): δ 7.78 (d, 1H), 7.63-7.38 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 1.23 (d, 6H); ms (LCMS) m/z = 412.3 (M+1)⁺.

Example 2 illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon and X is -C(R^{2a})(R^{2b})-.

Example 2

Preparation of 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-6-isopropyl-2,4,5,6-tetrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one (2A-1):

**2A-1**

To a stirred solution of **1-3b** (157 mg), isopropylamine (66 μ l), acetic acid (27 μ l) in 1,2-dichloroethane (0.5 ml) was added sodium triacetoxyborohydride (124 mg). After 1.5 hours, the reaction was diluted into ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo* to afford a golden foam, which was taken onto the next step without further purification.

The product of the above step and 1 N aqueous sodium hydroxide (2.5 ml) were heated at 50°C for 2.5 hours. The reaction solution was cooled, acidified to pH~2 with concentrated hydrochloric acid, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid residue was slurried with ethanol (10 ml), filtered, the solids were washed with ethanol, and the combined filtrates concentrated *in vacuo* to afford a white solid, which was taken on to the next step without further purification.

To a stirred solution of the above solid prepared in the above step, triethylamine (0.2 ml) in dichloromethane (3 ml) was added 1-propane-phosphoric acid cyclic anhydride (0.34 ml of 50% solution in ethyl acetate) and the resulting solution was stirred for 2 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1 N hydrochloride acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, and dried (Na_2SO_4) to afford a golden oil. Silica gel chromatography (60% ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound (**2A-1**) as a white solid, 103 mg. ^1H NMR in CDCl_3 (ppm): δ 7.50-

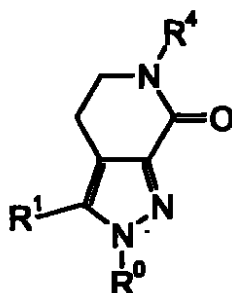
7.23 (m, 6H), 7.03 (d, 2H), 5.17 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.84 (br s, 2H), 1.20 (d, 6H); ms (LCMS) $m/z = 400.3 (M+1)^+$.

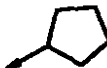
The compounds listed in Table 2 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of

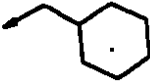
- 5 Compound 2A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

Table 2

10

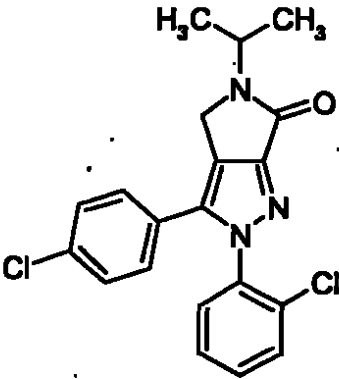


Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	LCMS $m/z (M+1)^+$
2A-2	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2,2,2-trifluoroethyl	440.2
2A-3	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2,2-difluoroethyl	422.3
2A-4	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2-fluoroethyl	404.3
2A-5	2-chlorophenyl	4-(trifluoromethyl)phenyl	isopropyl	434.4
2A-6	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	ethyl	386.4
2A-7	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl		426.4
2A-8	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl		412.4
2A-9	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	t-butyl	414.4
2A-10	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	i-butyl	414.4
2A-11	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2,2-difluoropropyl	436.3

Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	LCMS m/z (M+1) ⁺
2A-12	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl		454.5
2A-13	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl	2-methoxy-2-methylpropyl	444.4
2A-14	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	2,2-difluoropropyl	430.5
2A-15	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	isopropyl	394.5
2A-16	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	t-butyl	408.5
2A-17	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	i-butyl	408.4
2A-18	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	434.4
2A-19	2-chlorophenyl	4-ethylphenyl	ethyl	380.4
2A-20	2-chlorophenyl	4-isopropylphenyl	2,2-difluoropropyl	444.5
2A-21	2-chlorophenyl	4-isopropylphenyl	2,2,2-trifluoroethyl	448.5
2A-22	2-methylphenyl	4-chlorophenyl	2,2,2-trifluoroethyl	420.4
2A-23	2-methylphenyl	4-chlorophenyl	2,2-difluoropropyl	416.4

Example 3

Preparation of 3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one (3A-1):

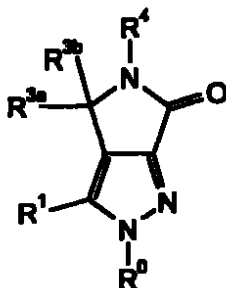


3A-1

A mixture of 1-(2-chloro-phenyl)-5-(4-chloro-phenyl)-4-(isopropylamino-methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid 1-4d (40 mg, 0.074 mmol), EDC (28 mg, 0.148 mmol), HOAt (20 mg, 0.148 mmol), and triethylamine (0.02 ml, 0.148 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) was stirred at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was washed with sat'd aq NaHCO₃, sat'd aq NaCl, dried and concentrated *in vacuo*. The crude residue was diluted with cyclohexane and stirred for 17 hours. A solid precipitated out of solution and was collected by filtration to give 3A-1 (11 mg, 38%): +APCI MS (M+1) 386.1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 7.06 (d, 2H), 4.69 (m, 1H), 1.3 (d, 6H, J = 6.65 Hz).

The compounds listed in Table 3 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 3A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

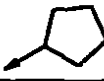
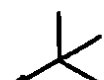
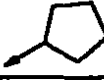
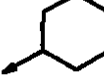
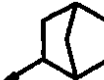
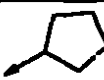
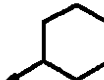
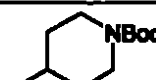
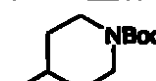
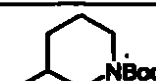
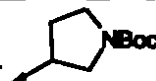
Table 3



Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁴	+APCI MS (M+1)
3A-2	2-chloro-phenyl	4-methoxy-phenyl	H	H		408.2
3A-3	2-chloro-phenyl	4-methoxy-phenyl	H	H		422.4
3A-4	2-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	H	H		400.0

51

52

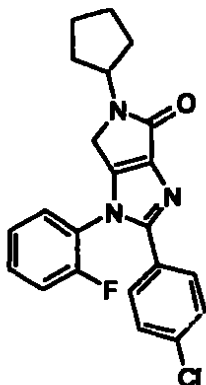
Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁴	+APCI MS (M+1)
3A-5	2-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	H	H		398.2
3A-6	2-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	H	H		412.3
3A-7	2,4-dichloro-phenyl	4-chloro-phenyl	H	H		420.0
3A-8	2,4-dichloro-phenyl	4-chloro-phenyl	H	H		434.1
3A-9	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		386.1
3A-10	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		412.4
3A-11	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		426.4
3A-12	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		438.1
3A-13	4-chloro-phenyl	2-fluoro-phenyl	H	H		396.4
3A-14	4-chloro-phenyl	2-fluoro-phenyl	H	H		410.5
3A-15	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		427.3
3A-16	2-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl	H	H		427.3 (M+1 - Boc)
3A-17	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		527.1
3A-18	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		513.1

Example 4 illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is carbon, B is nitrogen (imidazole derivatives), and X is a bond.

5

Example 4

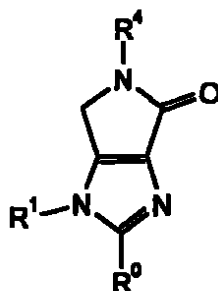
Preparation of 2-(4-Chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-1-(2-fluoro-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]imidazol-4-one (4A-1):

**4A-1**

A mixture of 2-(4-chloro-phenyl)-5-cyclopentylaminomethyl-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid 1-5k (1.2 g, 2.59 mmol), EDC (994 mg, 5.18 mmol), HOAt (704 mg, 5.18 mmol), and triethylamine (1.1 ml, 7.76 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) was stirred for 17 hours at room temperature. The reaction mixture was washed with sat'd aq NaHCO₃ and sat'd aq. NaCl, dried and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on SiO₂-gel using a solvent gradient of 30% EtOAc/hexanes to 60% EtOAc/hexanes to give 4A-1 as a white solid (752 mg, 73%); +APCI MS (M+1) 396.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.61 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 6H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 – 1.65 (m, 6H).

The compounds listed in Table 4 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 4A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as their free base and then converted to its corresponding hydrochloride salt prior to *in vivo* testing (if tested *in vivo*).

Table 4

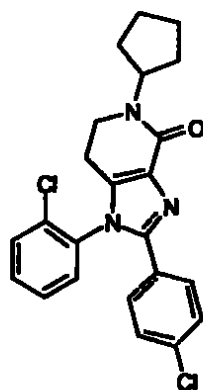


Ex. No.	R ⁰	R ¹	R	+ES MS (M+1)
4A-2	4-chlorophenyl	2,4-dichlorophenyl		446.0
4A-3	4-chlorophenyl	2,4-dichlorophenyl		460.0
4A-4	4-chlorophenyl	2,4-dichlorophenyl	-CH ₂ CF ₃	460.0
4A-5	4-chlorophenyl	2-chlorophenyl		386.3
4A-6	4-chlorophenyl	2-chlorophenyl		412.2
4A-7	4-chlorophenyl	2-chlorophenyl		426.0
4A-8	4-chlorophenyl	2-fluorophenyl		410.2
4A-9	4-chlorophenyl	2-fluorophenyl		424.3
4A-10	4-fluorophenyl	2-fluorophenyl		380.2
4A-11	4-fluorophenyl	2-chlorophenyl		396.2
4A-12	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl		412.2
4A-13	2-chlorophenyl	4-chlorophenyl		426.2
4A-1	2,4-dichlorophenyl	4-chlorophenyl		460.2

Example 5 illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is carbon, B is nitrogen, and X is $-C(R^{2a})(R^{2b})-$.

Example 5

- 5 . Preparation of 2-(4-Chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-cyclopentyl-1,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one (5A-1):



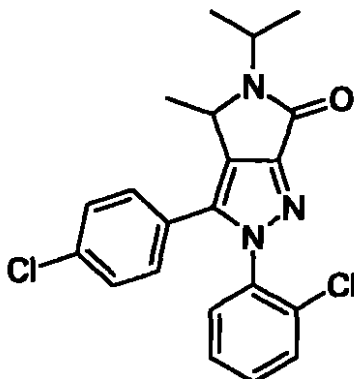
5A-1

- A mixture of 2-(4-chloro-phenyl)-1-(2-chloro-phenyl)-5-(2-cyclopentylamino-ethyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid 1-5i (20 mg, 0.046 mmol), EDC (19 mg, 0.1 mmol), HOAt (13 mg, 0.1 mmol), and triethylamine (14 μ l, 0.1 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 ml) was stirred for 17 hours at room temperature. The reaction mixture was washed with sat'd aq NaHCO_3 and the aqueous bicarbonate solution was back extracted once with CH_2Cl_2 .
- 15 The combined CH_2Cl_2 extracts were dried and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether (1 ml) and several drops of 4M HCl in dioxane were added. The organic solution was decanted and additional ether was added. The mixture was stirred for several minutes and the solvent decanted again. The residue was dried under vacuum to give the desired produce 5A-1 as a colorless solid: +APCI-MS (M+1) 426.3; ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 5.16 – 5.06 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.46 (m, 4H).
- 20

Example 6 illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon, X is a bond, and R^{3a}, R^{3b} are hydrogen, alkyl, and arylalkyl.

Example 6

Preparation of 3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one (6A-1)



6A-1

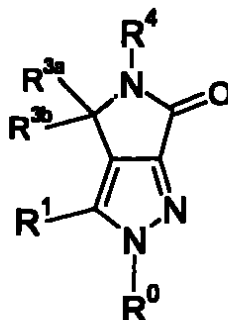
To a solution of 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one 3A-1 (19 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 ml) at -78°C was added LiHMDSi (55 µl, 0.055 mmol). A deep blue-black solution was formed. The reaction mixture was stirred for 0.17 hour and then iodomethane (4.4 µl, 0.07 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 0.25 h (until a yellow color formed) and at room temperature for 2 hours, quenched with sat'd aq NH₄Cl, and extracted with EtOAc. The organic solution was washed with sat'd aq NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on 1 mm chromatotron plates using a 1:1 EtOAc/hexane solution to give 6A-1 as a white solid (3.2 mg, 14%); +ES MS (M+1) 400.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4 – 7.3 (m, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.1 – 7.06 (m, 2H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 1.48 – 1.4 (m, 9H).

The compounds in Table 6 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 6A-1

using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates.

5

Table 6



Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁴	+ES MS (M+H)
6A-2	2-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl		H		476.3
6A-3	2-chloro-phenyl	4-chloro-phenyl				566.4

Example 7 illustrates the preparation of compounds of the present invention where A is nitrogen, B is carbon, X is a bond, and R⁴ is pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl.

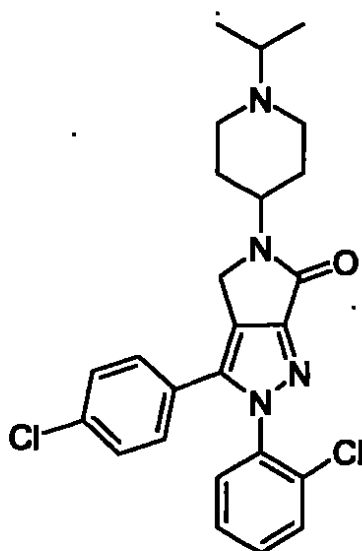
10

Example 7.

Preparation of 3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one (7A-1)

54

55

**7A-1**

A solution of 4-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-6-oxo-2,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **3A-17** (80 mg, 0.152 mmol) in 1:5 conc HCl/EtOH (6 ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give a white solid.

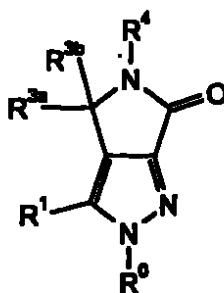
A mixture of the product obtained from the preceding step (30 mg, 0.065 mmol), 2-bromopropane (24 mg, 0.194 mmol), K₂CO₃ (45 mg, 0.323 mmol) in DMF (2 ml) was stirred at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with H₂O and sat'd aq NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was azeotroped once with heptane to remove any DMF and purified via SiO₂-gel chromatography using 5% Et₂NH/EtOAc to give an oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 – 7.45 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (d, 2H), 7.23 – 7.2 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 4H), 1.30 – 1.25 (m, 4H), 1.09 – 1.07 (d, 6H).

The product from the above reaction was stirred in 4M HCl/dioxane (1 mL) for 0.25 hour and concentrated under vacuum to give **7A-1** as an amorphous solid (2 mg, 6%).

The compounds in Table 7 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound **7A-1**

using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. The compounds listed below were generally isolated as the free base and then converted to their corresponding hydrochloride salts prior to *in vivo* testing (if tested *in vivo*).

Table 7

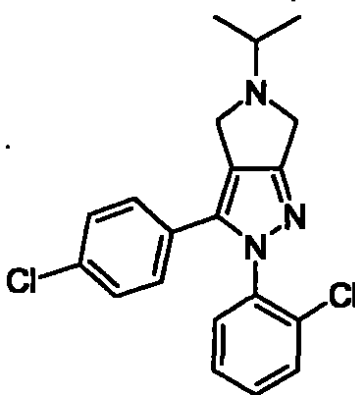


Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	+ES MS (M+H)
7A-2	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		469.2
7A-3	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		455.2
7A-4	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		469.1
7A-5	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		455.1
7A-6	4-chloro-phenyl	2-chloro-phenyl	H	H		455.3

Example 8 illustrates the preparation of compounds of the present invention having Formula (II) or (IV).

Example 8

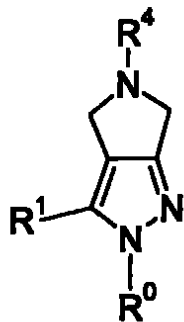
Preparation of 3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-isopropyl-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazole (8A-1):

**8A-1**

A solution of 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-chlorophenyl)-5-isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-one **3A-1** (7 mg, 0.018 mmol) and
5 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (166 ml, 166 mmol) was stirred at room temperature for 1 hour and at 50°C for 17 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, MeOH (5 ml) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 2 h, cooled to room temperature, and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with 4 M HCl/dioxanes (1 ml) and concentrated
10 under vacuum. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and hexanes were added to precipitate **8A-1** as a colorless solid (2 mg, 27%): +APCI MS (M+H) 372.5; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.59 – 7.43 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.80 – 4.65 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 1.52 (d, 6H).

The compounds in Table 8 below were prepared using procedures
15 analogous to those described above for the synthesis of Compound **8A-1** using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes described above for other intermediates. The compounds listed below were generally isolated as the
20 free base and then converted to their corresponding hydrochloride salts prior to *in vivo* testing (if tested *in vivo*).

Table 8



Ex. No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	MS (MH) ⁺
8A-2	4-chlorophenyl	2-fluorophenyl		396.5
8A-3	2,4-dichloro-phenyl	4-chlorophenyl		434.4

PHARMACOLOGICAL TESTING

5 The utility of the compounds of the present invention in the practice of the instant invention can be evidenced by activity in at least one of the protocols described hereinbelow. The following acronyms are used in the protocols described below.

- BSA - bovine serum albumin.
- 10 DMSO - dimethylsulfoxide
- EDTA - ethylenediamine tetracetic acid
- PBS – phosphate-buffered saline
- EGTA - ethylene glycol-*bis*(β-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid
- 15 GDP - guanosine diphosphate
- sc - subcutaneous
- po - orally
- ip - intraperitoneal
- icv - intra cerebro ventricular
- 20 iv - intravenous

56

53

[³H]SR141716A - radiolabeled N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide hydrochloride available from Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[³H]CP-55940 - radiolabeled 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol available from NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251 - N-(piperidin-1-yl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide available from Tocris™, Ellisville, MO.

All of the compounds listed in the Example section above were tested in the CB-1 receptor binding assay below. The compounds provided a range of binding activities from 0.6 nM – 2500 nM.

Those compounds having an activity <20 nM were then tested in the CB-1 GTPγ [³⁵S] Binding Assay and the CB-2 binding assay described below in the Biological Binding Assays section. Selected compounds were then tested *in vivo* using one or more of the functional assays described in the Biological Functional Assays section below.

In Vitro Biological Assays

Bioassay systems for determining the CB-1 and CB-2 binding properties and pharmacological activity of cannabinoid receptor ligands are described by Roger G. Pertwee in "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) and in WO 92/02640 (U.S. Application No. 07/564,075 filed August 8, 1990, incorporated herein by reference).

The following assays were designed to detect compounds that inhibit the binding of [³H] SR141716A (selective radiolabeled CB-1 ligand) and [³H] 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol; radiolabeled CB-1/CB-2 ligand) to their respective receptors.

Rat CB-1 Receptor Binding Protocol

PeiFreeze brains (available from Pei Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) were cut up and placed in tissue preparation buffer (5 mM Tris HCl, pH = 7.4 and 2 mM EDTA), polytroned at high speed and kept on ice

for 15 minutes. The homogenate was then spun at 1,000 X g for 5 minutes at 4°C. The supernatant was recovered and centrifuged at 100,000 X G for 1 hour at 4°C. The pellet was then re-suspended in 25 ml of TME (25 mM Tris, pH = 7.4, 5 mM MgCl₂, and 1 mM EDTA) per brain used. A protein
5 assay was performed and 200 µl of tissue totaling 20 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 µl were added to a deep well polypropylene plate. [³H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME)
10 and 25 µl were added to the plate. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue concentration and then 200 µl of rat brain tissue at the appropriate concentration was added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 20°C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added
15 to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. In the morning the filters were counted on a Wallac Betaplate™ counter (available from PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

20 Human CB-1 Receptor Binding Protocol

Human embryonic kidney 293 (HEK 293) cells transfected with the CB-1 receptor cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) were harvested in homogenization buffer (10 mM EDTA, 10 mM EGTA, 10 mM Na Bicarbonate, protease inhibitors; pH = 7.4), and homogenized with a
25 Dounce Homogenizer. The homogenate was then spun at 1,000X g for 5 minutes at 4°C. The supernatant was recovered and centrifuged at 25,000X G for 20 minutes at 4°C. The pellet was then re-suspended in 10 ml of homogenization buffer and re-spun at 25,000X G for 20 minutes at 4°C. The final pellet was re-suspended in 1 ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4)

containing 5 mM MgCl₂ and 1 mM EDTA). A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 20 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 µl were added to a deep well polypropylene plate. [3H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 µl were added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 30°C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. In the morning the filters were counted on a Wallac Betaplate™ counter (available from PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

CB-2 Receptor Binding Protocol

Chinese hamster ovary-K1 (CHO-K1) cells transfected with CB-2 cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) were harvested in tissue preparation buffer (5 mM Tris-HCl buffer (pH = 7.4) containing 2 mM EDTA), polytroned at high speed and kept on ice for 15 minutes. The homogenate was then spun at 1,000X g for 5 minutes at 4°C. The supernatant was recovered and centrifuged at 100,000X G for 1 hour at 4°C. The pellet was then re-suspended in 25 ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM MgCl₂ and 1 mM EDTA) per brain used. A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 10 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO, and 80.5% TME) and then 25 µl were added to the deep well polypropylene plate. [3H] 5-(1,1-Dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol was diluted a ligand buffer (0.5% BSA and 99.5% TME) and then 25 µl were added to each well at a concentration of 1 nM. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue

concentration and 200 μ l of the tissue at the appropriate concentration was added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 30°C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 μ l of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron format onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. The filters were then counted on the Wallac Betaplate™ counter.

CB-1 GTP γ [³⁵S] Binding Assay

Membranes were prepared from CHO-K1 cells stably transfected with the human CB-1 receptor cDNA. Membranes were prepared from cells as described by Bass et al, in "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists," Molecular Pharmacology, 50, 709-715 (1998). GTP γ [³⁵S] binding assays were performed in a 96 well FlashPlate™ format in duplicate using 100 pM GTP γ [³⁵S] and 10 μ g membrane per well in assay buffer composed of 50 mM Tris HCl, pH 7.4, 3 mM MgCl₂, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 20 mM EGTA, 100 mM NaCl, 30 μ M GDP, 0.1 % bovine serum albumin and the following protease inhibitors: 100 μ g/ml bacitracin, 100 μ g/ml benzamidine, 5 μ g/ml aprotinin, 5 μ g/ml leupeptin. The assay mix was then incubated with increasing concentrations of antagonist (10^{-10} M to 10^{-5} M) for 10 minutes and challenged with the cannabinoid agonist 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (10 μ M). Assays were performed at 30°C for one hour. The FlashPlates™ were then centrifuged at 2000Xg for 10 minutes. Stimulation of GTP γ [³⁵S] binding was then quantified using a Wallac Microbeta. EC₅₀ calculations done using Prism™ by Graphpad.

Inverse agonism was measured in the absence of agonist.

CB-1 FLIPR-based Functional Assay Protocol

CHO-K1 cells co-transfected with the human CB-1 receptor cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) and the promiscuous G-protein G16 were used for this assay. Cells were plated 48

38

59

hours in advance at 12500 cells per well on collagen coated 384 well black clear assay plates. Cells were incubated for one hour with 4 μ M Fluo-4 AM (Molecular Probes) in DMEM (Gibco) containing 2.5 mM probenidic and pluronic acid (.04%). The plates were then washed 3 times with HEPES-
5 buffered saline (containing probenidic; 2.5 mM) to remove excess dye. After 20 min the plates were added to the FLIPR individually and fluorescence levels was continuously monitored over an 80 s period. Compound additions were made simultaneously to all 384 wells after 20 s of baseline. Assays
10 were performed in triplicate and 6 point concentration-response curves generated. Antagonist compounds were subsequently challenged with 3 μ M WIN 55,212-2 (agonist). Data were analyzed using Graph Pad Prism.

Detection of Inverse Agonists

The following cyclic-AMP assay protocol using intact cells was used to determine inverse agonist activity.

15 Cells were plated into a 96-well plate at a plating density of 10,000-14,000 cells per well at a concentration of 100 μ l per well. The plates were incubated for 24 hours in a 37°C incubator. The media was removed and media lacking serum (100 μ l) was added. The plates were then incubated for 18 hours at 37°C.

20 Serum free medium containing 1 mM IBMX was added to each well followed by 10 μ l of test compound (1:10 stock solution (25 mM compound in DMSO) into 50% DMSO/PBS) diluted 10X in PBS with 0.1% BSA. After incubating for 20 minutes at 37°C, 2 μ M of Forskolin was added and then incubated for an additional 20 minutes at 37°C. The media was removed,
25 100 μ l of 0.01N HCl was added and then incubated for 20 minutes at room temperature. Cell lysate (75 μ l) along with 25 μ l of assay buffer (supplied in FlashPlate™ cAMP assay kit available from NEN Life Science Products Boston, MA) into a Flashplate. cAMP standards and cAMP tracer were added following the kit's protocol. The flashplate was then incubated for 18

hours at 4°C. The content of the wells were aspirated and counted in a Scintillation counter.

In Vivo Biological Assays

Cannabinoid agonists such as Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol have been shown to affect four characteristic behaviors in mice, collectively known as the Tetrad. For a description of these behaviors see: Smith, P.B., et al. in "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 219-227 (1994) and Wiley, J., et al. in "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats," Eur. J. Pharmacol., 276(1-2), 49-54 (1995). Reversal of these activities in the Locomotor Activity, Catalepsy, Hypothermia, and Hot Plate assays described below provides a screen for *in vivo* activity of CB-1 antagonists.

All data is presented as % reversal from agonist alone using the following formula: $(5-(1,1\text{-dimethyl-heptyl})-2-[5\text{-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl}]\text{-phenol/agonist} - \text{vehicle/agonist})/(\text{vehicle/vehicle} - \text{vehicle/agonist})$. Negative numbers indicate a potentiation of the agonist activity or non-antagonist activity. Positive numbers indicate a reversal of activity for that particular test.

Locomotor Activity

Male ICR mice (n=6) (17-19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) were pre-treated with test compound (sc, po, ip, or icv). Fifteen minutes later, the mice were challenged with 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (sc). Twenty-five minutes after the agonist injection, the mice were placed in clear acrylic cages (431.8 cm x 20.9 cm x 20.3 cm) containing clean wood shavings. The subjects were allowed to explore surroundings for a total of about 5 minutes and the activity was recorded by infrared motion detectors (available from Coulbourn Instruments™, Allentown, PA) that were placed on top of the

59

60

cages. The data was computer collected and expressed as "movement units."

Catalepsy

Male ICR mice (n=6)(17-19 g upon arrival) were pre-treated with test compound (sc, po, ip or icv). Fifteen minutes later, the mice were challenged with 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (sc). Ninety minutes post injection, the mice were placed on a 6.5 cm steel ring attached to a ring stand at a height of about 12 inches. The ring was mounted in a horizontal orientation and the mouse was suspended in the gap of the ring with fore- and hind-paws gripping the perimeter. The duration that the mouse remained completely motionless (except for respiratory movements) was recorded over a 3-minute period.

The data were presented as a percent immobility rating. The rating was calculated by dividing the number of seconds the mouse remains motionless by the total time of the observation period and multiplying the result by 100. A percent reversal from the agonist was then calculated.

Hypothermia

Male ICR mice (n=5) (17-19 g upon arrival) were pretreated with test compounds (sc, po, ip or icv). Fifteen minutes later, mice were challenged with the cannabinoid agonist 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (sc). Sixty-five minutes post agonist injection, rectal body temperatures were taken. This was done by inserting a small thermostat probe approximately 2- 2.5 cm into the rectum. Temperatures were recorded to the nearest tenth of a degree

Hot Plate

Male ICR mice (n=7) (17-19 g upon arrival) are pre-treated with test compounds (sc, po, ip or iv). Fifteen minutes later, mice were challenged with a cannabinoid agonist 5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-phenol (sc). Forty-five minutes later, each mouse was tested for reversal of analgesia using a standard hot plate meter (Columbus Instruments). The hot plate was 10" x 10" x 0.75" with a

surrounding clear acrylic wall. Latency to kick, lick or flick hindpaw or jump from the platform was recorded to the nearest tenth of a second. The timer was experimenter activated and each test had a 40 second cut off. Data were presented as a percent reversal of the agonist induced analgesia.

5

Food Intake

The following screen was used to evaluate the efficacy of test compounds for inhibiting food intake in Sprague-Dawley rats after an overnight fast.

Male Sprague-Dawley rats were obtained from Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). The rats were individually housed and fed powdered chow. They were maintained on a 12 hour light/dark cycle and received food and water *ad libitum*. The animals were acclimated to the vivarium for a period of one week before testing was conducted. Testing was completed during the light portion of the cycle.

15 To conduct the food intake efficacy screen, rats were transferred to individual test cages without food the afternoon prior to testing, and the rats were fasted overnight. After the overnight fast, rats were dosed the following morning with vehicle or test compounds. A known antagonist was dosed (3 mg/kg) as a positive control, and a control group received vehicle alone (no
20 compound). The test compounds were dosed at ranges between 0.1 and 100 mg/kg depending upon the compound. The standard vehicle was 0.5% (w/v) methylcellulose in water and the standard route of administration was oral. However, different vehicles and routes of administration were used to accommodate various compounds when required. Food was provided to the
25 rats 30 minutes after dosing and the Oxymax automated food intake system (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) was started. Individual rat food intake was recorded continuously at 10-minute intervals for a period of two hours. When required, food intake was recorded manually using an electronic scale; food was weighed every 30 minutes after food was provided
30 up to four hours after food was provided. Compound efficacy was

62
61

determined by comparing the food intake pattern of compound-treated rats to vehicle and the standard positive control.

Alcohol Intake

The following protocol evaluates the effects of alcohol intake in
5 alcohol preferring (P) female rats (bred at Indiana University) with an
extensive drinking history. The following references provide detailed
descriptions of P rats: Li, T.-K., et al., "Indiana selection studies on alcohol
related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic
Tools (eds McClearn C. E., Deitrich R. A. and Erwin V. G.), Research
10 Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L,
et al., "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference"
Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, New York,
537-544 (1977); and Lumeng, L, et al., "Different sensitivities to ethanol in
alcohol-preferring and -nonpreferring rats," Pharmacol. Biochem Behav., 16,
15 125-130 (1982).

Female rats were given 2 hours of access to alcohol (10% v/v and
water, 2-bottle choice) daily at the onset of the dark cycle. The rats were
maintained on a reverse cycle to facilitate experimenter interactions. The
animals were initially assigned to four groups equated for alcohol intakes:
20 Group 1 - vehicle (n = 8); Group 2 - positive control (e.g. 5.6 mg/kg AM251; n =
8); Group 3 - low dose test compound (n = 8); and Group 4 - high dose of
test compound (n = 8). Test compounds were generally mixed into a vehicle
of 30% (w/v) β -cyclodextrin in distilled water at a volume of 1-2 ml/kg. Vehicle
injections were given to all groups for the first two days of the experiment. This
25 was followed by 2 days of drug injections (to the appropriate groups) and a
final day of vehicle injections. On the drug injection days, drugs were given sc
30 minutes prior to a 2-hour alcohol access period. Alcohol intake for all
animals was measured during the test period and a comparison was made
between drug and vehicle-treated animals to determine effects of the
30 compounds on alcohol drinking behavior.

Additional drinking studies were done utilizing female C57BL/6 mice (Charles River). Several studies have shown that this strain of mice will readily consume alcohol with little to no manipulation required (Middaugh et al., "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175-183, 1999; Le et al., "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

For our purposes, upon arrival (17-19 g) mice were individually housed and given unlimited access to powdered rat chow, water and a 10 % (w/v) alcohol solution. After 2-3 weeks of unlimited access, water was restricted for 20 hours and alcohol was restricted to only 2 hours access daily. This was done in a manner that the access period was the last 2 hours of the dark part of the light cycle.

Once drinking behavior stabilized, testing commenced. Mice were considered stable when the average alcohol consumption for 3 days was $\pm$ 20% of the average for all 3 days. Day 1 of test consisted of all mice receiving vehicle injection (sc or ip). Thirty to 120 minutes post injection access was given to alcohol and water. Alcohol consumption for that day was calculated (g/kg) and groups were assigned (n=7-10) so that all groups had equivocal alcohol intake. On day 2 and 3, mice were injected with vehicle or drug and the same protocol as the previous day was followed. Day 4 was wash out and no injections were given. Data was analyzed using repeated measures ANOVA. Change in water or alcohol consumption was compared back to vehicle for each day of the test. Positive results would be interpreted as a compound that was able to significantly reduce alcohol consumption while having no effect on water

Oxygen Consumption

Methods:

Whole body oxygen consumption is measured using an indirect calorimeter (Oxymax from Columbus Instruments, Columbus, OH) in male Sprague Dawley rats (if another rat strain or female rats are used, it will be

87
62

specified). Rats (300-380g body weight) are placed in the calorimeter chambers and the chambers are placed in activity monitors. These studies are done during the light cycle. Prior to the measurement of oxygen consumption, the rats are fed standard chow ad libitum. During the measurement of oxygen consumption, food is not available. Basal pre-dose oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for 2.5 to 3 hours. At the end of the basal pre-dosing period, the chambers are opened and the animals are administered a single dose of compound (the usual dose range is 0.001 to 10 mg/kg) by oral gavage (or other route of administration as specified, i.e. s.c., i.p., i.v.). Drugs are prepared in methylcellulose, water or other specified vehicle (examples include PEG400, 30% beta-cyclo dextran and propylene glycol). Oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for an additional 1-6 hours post-dosing.

The Oxymax calorimeter software calculates the oxygen consumption (ml/kg/h) based on the flow rate of air through the chambers and difference in oxygen content at inlet and output ports. The activity monitors have 15 infrared light beams spaced one inch apart on each axis, ambulatory activity is recorded when two consecutive beams are broken and the results are recorded as counts.

Resting oxygen consumption, during pre- and post-dosing, is calculated by averaging the 10-min O₂ consumption values, excluding periods of high ambulatory activity (ambulatory activity count > 100) and excluding the first 5 values of the pre-dose period and the first value from the post-dose period. Change in oxygen consumption is reported as percent and is calculated by dividing the post-dosing resting oxygen consumption by the pre-dose oxygen consumption *100. Experiments will typically be done with n = 4-6 rats and results reported are mean +/- SEM.

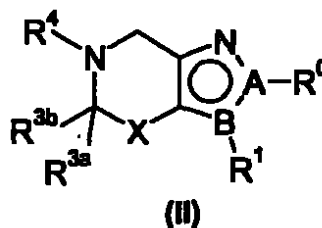
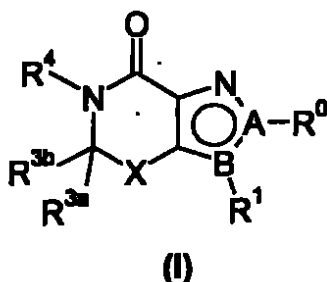
Interpretation:

An increase in oxygen consumption of >10% is considered a positive result. Historically, vehicle-treated rats have no change in oxygen consumption from pre-dose basal.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I) or (II)



5 wherein

A is nitrogen and B is carbon, or A is carbon and B is nitrogen;

R⁰ is an aryl optionally substituted with one or more substituents or a heteroaryl optionally substituted with one or more substituents;

R¹ is aryl optionally substituted with one or more substituents,

10 heteroaryl optionally substituted with one or more substituents, -CH=CH-R^{1a}, or -CH₂CH₂-R^{1a}, where R^{1a} is hydrogen or a chemical moiety selected from (C₁-C₈)alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, aryl, heteroaryl, where the chemical moiety is optionally substituted with one or
15 more substituents;

X is a bond or -C(R^{2a})(R^{2b}), where R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or halo-substituted (C₁-C₄)alkyl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or halo-substituted (C₁-C₄)alkyl; and

20 R⁴ is a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, 5-6 membered lactone, 5- to 6-membered lactam, and a 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or
25 more substituents;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

5 2. The compound of Claim 1 wherein R^4 is a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl, aryl (C_1-C_4) alkyl, 3- to 8-membered partially or fully saturated carbocyclic ring(s), and 3- to 8-membered partially or fully saturated heterocycle, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents;

10 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

 3. The compound of Claim 2 wherein R^4 is (C_1-C_8) alkyl, halo-substituted (C_1-C_8) alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, or morpholin-1-yl;

15 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

 4. The compound of Claim 1, 2, or 3 wherein A is nitrogen and B is carbon;

20 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

 5. The compound of Claim 1, 2, or 3 wherein A is carbon and B is nitrogen;

25 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

 6. The compound of Claim 4 or 5 wherein X is a bond;

30 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

63

64

7. The compound of Claim 4 or 5 wherein X is $-C(R^{2a})(R^{2b})-$;
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of
said compound or said salt.

5 8. The compound of any one of the preceding claims wherein R^0
and R^1 are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents
independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4) alkoxy, $(C_1-$
 $C_4)$ alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, and cyano;

10 a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of
said compound or said salt.

9. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of
any one of the preceding Claims, or a solvate or hydrate of said compound
15 or said salt; and (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or
carrier.

10. The composition of Claim 9 further comprising at least one
additional pharmaceutical agent.

20 11. A method for treating a disease, condition or disorder which is
modulated by a cannabinoid receptor antagonist in animals comprising the
step of administering to an animal in need of such treatment a
therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or
25 8; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said
compound or said salt.

12. A method for treating a disease, condition or disorder
modulated by a cannabinoid receptor antagonist in animals comprising the
30 step of administering to an animal in need of such treatment two separate
pharmaceutical compositions comprising

- (i) a first composition comprising a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier;
- 5 and
- (ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.

10 13. The use of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist.

15

65

LIGANDOS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE Y USOS DE LOS MISMOS**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos bicíclicos de pirazolilo e imidazolilo como ligandos del receptor cannabinoide, en particular
5 antagonistas del receptor CB1, y a los usos de los mismos para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por los antagonistas del receptor cannabinoide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad es una preocupación de la salud pública importante debido
10 a su prevalencia creciente y a sus riesgos para la salud asociados. La obesidad y el sobrepeso se definen en general por el índice de masa corporal (BMI), el cual se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El BMI se calcula mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). El sobrepeso se define
15 típicamente como un BMI de 25 – 29,9 kg/m^2 , y la obesidad se define típicamente como un BMI de 30 kg/m^2 . Véase por ejemplo, National Heart, Lung, y Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: Departamento de Estados Unidos de Salud y Servicio Social,
20 publicación NIH nº 98-4083 (1998).

El incremento en la obesidad es preocupante debido a los excesivos riesgos para la salud asociados con la obesidad, incluyendo enfermedades cardíacas coronarias, apoplejías, hipertensión, diabetes mellitus del tipo 2, dislipidemia, apnea del sueño, osteoartritis, enfermedad de la vesícula biliar,
25 depresión y ciertas formas de cáncer (por ejemplo del endometrio, mama,

próstata y colon). Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad hacen de la misma la segunda causa de muerte evitable en los Estados Unidos y da lugar a un efecto económico y psicosocial significativo en la sociedad. Véase "Actual Causes of Death in the United States", JAMA, 270, 2207-12
5 (1993) de McGinnis M, Foege WH.

La obesidad se reconoce ahora como una enfermedad crónica que requiere de tratamiento para reducir sus riesgos asociados para la salud. Aunque la pérdida de peso es un importante resultado del tratamiento, una de las principales metas en el tratamiento de la obesidad es la de mejorar los
10 valores cardiovasculares y metabólicos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. Se ha demostrado que un 5 a un 10% de pérdida de peso corporal puede mejorar de forma sustancial los valores metabólicos, tales como la glucosa en sangre, la presión sanguínea y las concentraciones de lípidos. Por ello, se piensa que de una reducción
15 intencionada de 5-10% en el peso corporal puede reducir la morbilidad y la mortalidad.

Los fármacos de prescripción disponibles en la actualidad para el tratamiento de la obesidad reducen por lo general el peso mediante la inducción de la saciedad o disminuyendo la absorción de grasa en la dieta. La
20 saciedad se consigue aumentando los niveles sinápticos de norepinefrina, serotonina o ambos. Por ejemplo, la estimulación de los subtipos de receptor de serotonina 1B, 1D y 2C y receptores 1- y 2-adrenérgicos disminuye la ingestión de alimentos mediante la regulación de la saciedad. Véase "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium
25 Overview", *Obes Res.*, 3 (suplemento 4), 415 – 417 (1995), de Bray GA. Los

67

agentes adrenérgicos (por ejemplo, dietilpropiona, benzofetamina, fendimetrazina, mazindol y fentermina) actúan mediante la modulación de los receptores de norepinefrina y dopamina centrales mediante la promoción de la liberación de la catecolamina. Los fármacos para pérdida de peso adrenérgicos anteriores (por ejemplo, anfetamina, metanfetamina y fenmetrazina), los cuales se enclavan fuertemente a las rutas de la dopamina, ya no se recomiendan debido al riesgo de abuso. La fenfluramina y la dexfenfluramina, ambos agentes serotoninérgicos empleados para regular el apetito, no se encuentran ya disponibles para su uso.

- 10 Más recientemente se han sugerido los antagonistas / agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1 como potenciales supresores del apetito. Véase por ejemplo, "Selective inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", Psychopharmacol., 132, 104 – 106 (1997), de Amone, M., y col.; "Appetite
- 15 Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716", Life Sci., 63, PL113-PL117 (1998), de Colombo, G., y col.; "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake In Marmoset", Behav. Pharmacol., 9, 179 – 181 (1998) de Simiand, J., y col.; y "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of
- 20 Place Conditioning in Rats", Psychopharmacology, 135, 324 – 332 (1998) de Chaperon, F., y col. Para una revisión de los moduladores de los receptores CB1 y CB2 cannabinoides véase "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development", Exp. Opin. Invest. Drugs, 9(7), 1553 – 1571 (2000) de
- 25 Pertwee, R.G.

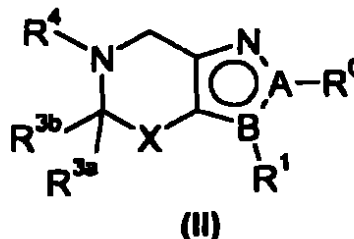
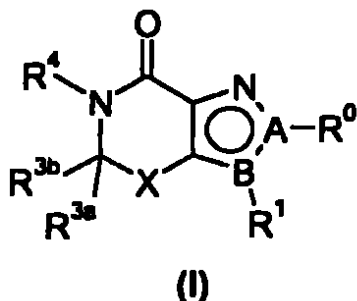
Si bien los investigadores están trabajando en ello, existe aún una necesidad de un tratamiento terapéutico más efectivo y seguro para la reducción o prevención de la ganancia de peso.

Además de la obesidad, también existe una necesidad no cubierta de un
 5 tratamiento del abuso de alcohol. El alcoholismo afecta aproximadamente a 10,9 millones de hombres y 4,4 millones de mujeres en los Estados Unidos. Aproximadamente se atribuyen al abuso o dependencia del alcohol unas 100.000 muertes al año. Los riesgos para la salud asociados con el alcoholismo incluyen un control alterado de la función motora y del poder de
 10 decisión, cáncer, enfermedad hepática, defectos de nacimiento, enfermedades cardíacas, interacciones fármaco / fármaco, pancreatitis y problemas interpersonales. Los estudios han sugerido que el tono cannabinoide endógeno juega un papel crítico en el control de la ingestión de etanol. Se ha mostrado que el antagonista SR-141716A del receptor CB1 endógeno bloquea la
 15 ingestión de etanol voluntaria en ratas y ratones. Véase "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716A, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", Psychopharmacol, 132, 104 – 106 (1997), de Amone M., y col. Para una revisión, véase "Are Anandamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence", Alcohol &
 20 Alcoholism, 35(2) 126 – 133, 2000, de Hungund, B.L. y B.S. Basavarajappa.

Los tratamientos actuales para el abuso o dependencia del alcohol sufren por lo general de incumplimiento o de hepatotoxicidad potencial; por lo tanto, existe una necesidad no cubierta de un tratamiento más efectivo de abuso / dependencia del alcohol.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de formula (I) ó (II) que actúan como ligandos del receptor cannabinoide (en particular, antagonistas del receptor CB1):



5

en las que

A es nitrógeno y B es carbono, o A es carbono y B es nitrógeno;

R⁰ es un anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o un heteroarillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 10 (preferiblemente R⁰ es un fenilo sustituido, más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo (preferiblemente, cloro o fluoro), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo (preferiblemente alquilo sustituido con fluoro) y clano, lo más preferiblemente, R⁰ es 2-clorofenilo, 2-
 15 fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo);

R¹ es anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, heteroarillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -CH=CH-R^{1a}, o -CH₂CH₂-R^{1a}, en las que R^{1a} es hidrógeno o un resto químico
 20 seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente

saturado(s) de 3 a 8 miembros, heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, anillo, heteroanillo, en los que el resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

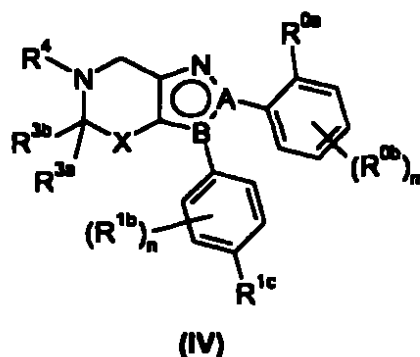
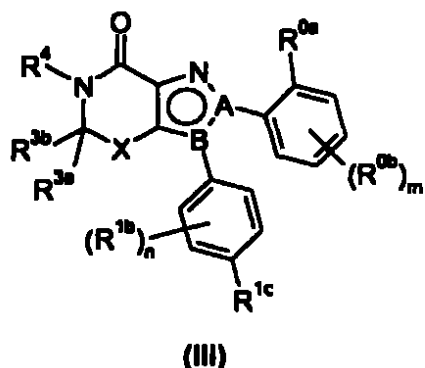
X es un enlace o $-C(R^{2a})(R^{2b})$, en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo (preferiblemente, R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno);

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo; y

R^4 es un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), anillo, heteroanillo, arilalquilo (C_1-C_4), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo (C_1-C_3), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde el mencionado resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o de la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

En una realización preferida de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (III) o (IV).



en las que

A, B, X, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} y R⁴ son como se definieron anteriormente;

R^{0a}, R^{0b}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, o ciano;

5 n y m son cada uno independientemente 0, 1 ó 2;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o de la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

En las realizaciones preferidas de la presente invención, R⁴ es un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₄), y anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, donde el mencionado resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más preferiblemente, R⁴ es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido con halo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-1-ilo.

Preferiblemente R⁰ y R¹ son cada uno independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo y ciano.

Más preferiblemente, R⁰ y R¹ son cada uno independientemente un fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por cloro, fluoro, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro y ciano.

Lo más preferiblemente, R⁰ es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo; y R¹ es 4-clorofenilo, 4-clanofenilo ó 4-fluorofenilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es un enlace incluyen: 2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-3-(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 2,3-bis-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-3-(4-metoximetil-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-3-(2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 4-bencil-3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 5-terc-butil-3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclobutil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopentil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-hexil)-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopentil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 5-terc-butil-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-2-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(2-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-

pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(2-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(2-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexil-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; 5-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; y 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexil-3-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o mencionada sal.

Los compuestos más preferidos incluyen: 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona; y 4-[2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-6-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-benzonitrilo; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o un hidrato del compuesto o sal.

15 Compuestos preferidos de fórmula (I) en la que A es nitrógeno, B es carbono y X es $-C(R^{2a})(R^{2b})-$ incluyen: 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-6-isopropil-2,4,5,6-tetrahidro-piridin[3,4-c]pirazol-7-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirazol[3,4-c]piridin-7-ona; 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-6-(2,2-difluoro-etil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirazol[3,4-c]piridin-7-ona; y 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-6-(2-fluoro-etil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirazol[3,4-c]piridin-7-ona; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o un hidrato del compuesto o sal.

Compuestos preferidos de fórmula (I) en la que A es carbono, B es nitrógeno y X es un enlace incluyen: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-1-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-

1-(2,4-dicloro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-1-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-ciclopentil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-ciclohexil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexilmetil-1-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 5-ciclopentil-2-(4-fluoro-fenil)-1-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 1-(2-cloro-fenil)-5-ciclopentil-2-(4-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; 2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; y 1-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexil-2-(2,4-dicloro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del compuesto o sal.

Un compuesto más preferido es la 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-1-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del compuesto o sal.

Un compuesto preferido de fórmula (I) en la que A es carbono, B es nitrógeno y X es $-C(R^{2a})(R^{2b})-$ es la 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-ciclopentil-1,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona; una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del compuesto o sal.

Compuestos preferidos de fórmula (I) en la que R¹ es -CH=CH-R^{1a} incluyen: 2-(2-cloro-fenil)-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol-3,4-c-pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-3-vinil-4,5-dihidro-2H-pirrol-3,4-c-pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-pirrol-3,4-c-pirazol-6-ona; 2-(2-cloro-fenil)-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-5-(2,2-difluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-pirrol-3,4-c-pirazol-6-ona; y 2-(2-cloro-fenil)-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-5-(2-fluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-pirrol-3,4-c-pirazol-6-ona; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o hidrato del compuesto o sal.

Compuestos preferidos de fórmula (II) incluyen: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclohexil-3-(2-fluoro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol-3,4-c-pirazol; 3-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-2-(2,4-dicloro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol-3,4-c-pirazol; y 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol-3,4-c-pirazol; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato o hidrato del compuesto o sal.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener al menos un centro quiral; en consecuencia, los especialistas en la técnica apreciarán que todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros) de los compuestos ilustrados y descritos en el presente documento están dentro del alcance de la presente invención. Además, las formas tautoméricas de los compuestos están también dentro del alcance de la presente invención. Los especialistas en la técnica reconocerán que restos químicos tales como un alfa-amino éter o una alfa-cloroamina pueden ser

76

demasiado inestables para aislarlos; por lo tanto, tales restos no forman parte de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención han mostrado ser ligandos del receptor cannabinoide útiles (en particular, antagonistas del receptor CB1). De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención, y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en el presente documento). Los agentes preferidos incluyen agonistas parciales del receptor de la nicotina, antagonistas opiáceos (por ejemplo naltrexona y nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, la apomorfina), agentes contra el trastorno por falta de atención (ADD, que incluye el trastorno de hiperactividad por falta de atención (ADHD)). (por ejemplo, Ritalin™, Strattera™, Concerta™ y Adderall™), y agentes antiobesidad (descritos a continuación en el presente documento).

Con todo, en otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno modulado por antagonistas de un receptor (preferiblemente un receptor CB1) cannabinoide en un animales, que incluye la etapa de administrar a un animal en necesidad del mencionado tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención (o una composición farmacéutica del mismo).

78
77

Enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor cannabinoide incluyen trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno de la alimentación por atracón, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo, reducción en la ingestión de calorías o alimento y/o

5 eliminación del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones del comportamiento, eliminación de conductas relacionadas con la recompensa (por ejemplo evasión de zona condicionada, tal como la eliminación de la preferencia por zona condicionada inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos,

10 impulsividad, alcoholismo (por ejemplo, abuso, adicción y/o dependencia del alcohol incluyendo tratamiento para la abstinencia, reducción de la apetencia y prevención de las recaídas de ingestión de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo, adicción, abandono y/o dependencia del tabaco incluyendo tratamiento para reducción de la apetencia y prevención de las recaídas de

15 tabaquismo), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia por envejecimiento, demencia vascular, daño cognitivo leve, declive cognitivo relacionado con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual masculina (por ejemplo, dificultad eréctil), trastornos epilépticos, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo,

20 disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno por falta de atención (ADD, ADHD), enfermedad de Parkinson y diabetes tipo II. En una realización preferida, el procedimiento se emplea en el tratamiento de la pérdida de peso, obesidad, bulimia, ADD/ADHD, enfermedad de Parkinson, demencia, alcoholismo y/o abuso del tabaco.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen agonistas parciales del receptor de la nicotina, antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naltrexona (incluyendo acumulación de naltrexona), antabuse y nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, la apomorfina), agentes contra ADD/ADHD (por ejemplo, el clorhidrato de metilfenidato (por ejemplo, RitalinTM y ConcertaTM), atomoxetina (por ejemplo, StratteraTM) y anfetaminas (por ejemplo, AdderallTM)) y agentes antilobesidad, tal como inhibidores apo-B/MTP, inhibidores 11 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), péptido YY₃₋₃₆ o análogos de los mismos, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de recaptación de la monoamina, agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β 3-adrenérgico, agonistas del receptor de la dopamina, análogos del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, agonistas del receptor 5-HT_{2c}, antagonistas del receptor de la hormona que concentra la melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas del receptor de la leptina, antagonistas del receptor de la galanina, inhibidores de la lipasa, agonistas del receptor de la bombesina, antagonistas del receptor del neuropéptido-Y (por ejemplo antagonistas del receptor Y5 del NPY tales como aquellos descritos más adelante en el presente documento), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o análogos de la misma, antagonistas del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de la orexina, agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares, antagonistas de la proteína relacionada con la agouti humana, antagonistas del receptor de la grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de la histamina y agonistas del receptor U de la neuromedina y similares.

~~78~~
79

La terapia de combinación se puede administrar como (a) una composición farmacéutica única que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; 5 o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o 10 vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden.

Con todo, en otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit farmacéutico para su uso por un consumidor para tratar enfermedades, afecciones o trastornos modulados por antagonistas del receptor cannabinoide 15 en un animal. El kit comprende a) una forma de dosificación adecuada que comprende un compuesto de la presente invención, y b) instrucciones que describen un procedimiento de empleo de la forma de dosificación para tratar enfermedades, afecciones o trastornos que son moduladas por antagonistas del receptor (en particular el receptor CB1) cannabinoide.

20 Con todo, otra realización de la presente invención es un kit farmacéutico que comprende: a) una primera forma de dosificación que comprende (i) un compuesto de la presente invención y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; b) una segunda forma de dosificación que comprende (i) un agente farmacéutico adicional descrito en el

X
80

presente documento, y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y c) un recipiente.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De forma similar, la parte alquilo (por ejemplo, el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo alcanolio), alquilamino, dialquilamino y alquiltio, presenta la misma definición anterior. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (por lo general, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógeno tales como percloro o perfluoroalquillos) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido". "Alquilo sustituido con halo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo y similares). Cuando estén sustituidos, los radicales alcano o restos alquilo están sustituidos preferiblemente con 1 a 3 sustituyentes fluoro, o 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil (C_1-C_4)-

amino, aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_3)-amino o ceto (oxo) y más preferiblemente, de 1 a 3 grupos fluoro, o 1 sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, alcoxi (C_1-C_3), alquil (C_1-C_4)-amino o dialquil (C_1-C_2)-amino.

Los términos "anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado" (también designado como "cicloalquilo parcial o totalmente saturado") se refieren a anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden presentarse como un anillo único, anillo bicíclico o un anillo en espiral. A menos que se especifique de otra forma, el anillo carbocíclico es por lo general un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, los anillos carbocíclicos (o cicloalquilo) parcial o totalmente saturados incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo(biciclo[2.2.1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Cuando se designe como "opcionalmente sustituido", el grupo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido". Un anillo carbocíclico sustituido también incluye grupos en los que el anillo carbocíclico está condensado con un anillo de fenilo (por ejemplo, indanilo). El grupo carbocíclico puede estar unido a una entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos de carbono dentro del sistema de anillo carbocíclico. Cuando esté sustituido, el grupo carbocíclico está preferiblemente sustituido

con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₃), alquildenilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, clano, hidroxil, alcoxi (C₁-C₃), ariloxi, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil (C₁-C₄)-amino, aminocarboxilato (es decir alquil (C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C₂-C₃)-amino o ceto (oxo) y más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₂), heterociclo de 3 a 6 miembros, fluoro, alcoxi (C₁-C₃), alquil (C₁-C₄)-amino o dialquil (C₁-C₂)-amino. De forma similar, cualquier parte cicloalquilo de un grupo (por ejemplo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) presenta la misma definición anterior.

El término "anillo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado" (también designado como "heterociclo parcialmente saturado totalmente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que están bien parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir como un anillo único, anillo bicíclico o un anillo en espiral. A menos que se especifique de otra forma, el anillo heterocíclico es por lo general un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o totalmente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, homomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y similares. Cuando se indique como "opcionalmente sustituido", el grupo heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar no

sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (de forma típica, de uno a tres sustituyentes) Independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido". Un anillo heterocíclico sustituido incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado con un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, etc.). Cuando está sustituido, el grupo heterociclo está sustituido preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados Independientemente entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenilo (C_2-C_4), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxil, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil (C_1-C_3)-amino, aminocarboxilato (es decir, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), o ceto (oxo) y más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros o fluoro. El grupo heterociclo puede estar unido a una entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos del anillo dentro del sistema de anillo heterocíclico. De forma similar, cualquier parte heterocíclica de un grupo (por ejemplo, alquilo sustituido con heterociclo, heterociclocarbonilo, etc.) presenta la misma definición indicada anteriormente.

El término "arilo" o "anillo carbocíclico aromático" se refiere a restos aromáticos que presentan un sistema de anillo único (por ejemplo, fenilo) o condensado (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo arilo típico es un anillo(s) carbocíclico(s) aromático(s) de 6 a 10 miembros. Cuando se indican como "opcionalmente sustituidos", los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente

no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido". Los grupos arolo sustituidos incluyen una cadena de restos aromáticos (por ejemplo, bifenilo, terfenilo, fenilnaftalilo, etc.). Cuando estén sustituidos los restos aromáticos están sustituidos preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquillo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_3), arolo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), aroloxi, amino, alquilo (C_1-C_6)-amino, dialquilo (C_1-C_3)-amino o aminocarboxilato (es decir, alquilo (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4), cloro, fluoro, ciano, hidroxilo o alcoxi (C_1-C_4). El grupo arolo puede estar unido a la entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos de carbono del sistema de anillo aromático. De forma similar, la parte arolo (es decir, el resto aromático) de un arolo o aroloxi (es decir, (arilo)-C(O)-O-) presenta la misma definición indicada anteriormente.

El término "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) en el sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, etc.). El resto heteroaromático puede consistir en un sistema de anillo único o condensado. Un anillo heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y

85

nitrógeno y un sistema de anillo heteroarilo condensado típico es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando se indican como "opcionalmente sustituidos" los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido". Cuando estén sustituidos, los restos heteroaromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₃), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), ariloxi, amino, alquil (C₁-C₃)-amino, dialquil (C₁-C₃)-amino o aminocarboxilato (es decir, alquil (C₁-C₃)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-amino o dialquil (C₁-C₂)-amino. El grupo heteroarilo puede estar unido a la entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos del sistema de anillo aromático (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirid-5-ilo o pirid-6-ilo). De forma similar, la parte heteroarilo (es decir, el resto heteroaromático) de un heteroarilo o heteroariloxi (es decir, (heteroaril)-C(O)-O-) presenta la misma definición indicada anteriormente.

El término "acilo" se refiere a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcial o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo y grupos carbonilo sustituidos con heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C₁-C₈) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo,

butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquil (C_3-C_8)-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo etc.), aroilo (por ejemplo benzilo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la parte alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas anteriores. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (de forma típica, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido" o la parte alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se describió anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "sustituido" se refiere específicamente a y permite una o más sustituciones que son comunes en la técnica. Sin embargo, se entiende en general por parte de los especialistas en la técnica que los sustituyentes deberían seleccionarse de modo que no afecten de forma adversa a las características farmacológicas del compuesto o interfieran de forma adversa con el uso del medicamento. Los sustituyentes adecuados para cualquiera de los grupos definidos anteriormente incluyen alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_2-C_8), alquilidenilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6

miembros, halo (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y fluoro), ciano, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), arioxi, sulfhidrilo (mercapto), alquil (C₁-C₆)-tio, ariitio, amino, mono- o dialquil (C₁-C₆)-amino, sales de amonio cuaternario, aminoalcoxi (C₁-C₆), aminocarboxilato (es decir, alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C₂-C₆)-amino, aminoalquil (C₁-C₆)-tio, cianoamino, nitro, carbamilo (C₁-C₆), ceto (oxo), acilo, alquil (C₁-C₆)-CO₂-, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tioalquil (C₁-C₆)-C(O)-, tioalquil (C₁-C₆)-CO₂- y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "aril-alquilo (C₁-C₆) sustituidos", bien el grupo arilo o alquilo pueden estar sustituidos, o tanto los grupos arilo como alquilo puede estar sustituidos con uno o más sustituyentes (de forma típica de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituciones perhalo). Un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido con arilo o heteroarilo puede ser un anillo condensado (por ejemplo, indanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, etc.)

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la fórmula (I) o (II) (Incluyendo profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Las mencionadas moléculas de disolvente son aquellas comúnmente empleadas en la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el paciente, por ejemplo agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que es comúnmente empleado para bloquear o proteger una funcionalidad determinada mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Por

ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y silyl. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Grupos protectores de carboxilo comunes incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilyl)etilo, 2-(trimetilsilyl)etoximetilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991, de T. W. Greene.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retarda el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento.

El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuente de alimento, animales de zoo, animales marinos, pájaros y otras especies animales similares. "Animales comestibles" se refiere a animales fuente de alimento tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral. La frase

88
99

"farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con el resto de ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero a tratar.

Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto
5 tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

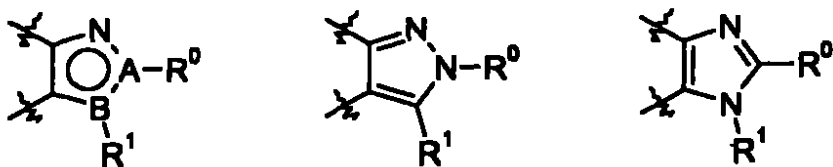
Los términos "modulado por un receptor cannabinoide" o "modulación de un receptor cannabinoide" se refieren a la activación o desactivación de un receptor cannabinoide. Por ejemplo, un ligando puede actuar como un agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista o antagonista parcial.

10 El término "antagonista" incluye tanto antagonistas totales como antagonistas parciales, así como también agonistas inversos.

El término "receptor CB1" se refiere al receptor cannabinoide de tipo 1 acoplado con la proteína G.

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se
15 indique de otra forma) se refiere a compuestos de fórmulas (I), (II), (III) y (IV), profármacos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y/o profármacos, e hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos, así como también todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados
20 isotópicamente.

Tal como se usa en el presente documento, las estructuras dibujadas con círculos dentro de un anillo designan aromaticidad. Por ejemplo, el siguiente resto químico designa un anillo de pirazol, en el que A es un nitrógeno y B es un carbono; y el resto químico designa un imidazol en el que
25 A es un carbono y B es un nitrógeno.



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor cannabinoide.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, en particular a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida se encuentran por lo general disponibles a partir de fuentes comerciales, tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente empleando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, se preparan mediante procedimientos descritos en general en Reagents for Organic Synthesis, v 1 – 19, Wiley, Nueva York (edición 1967 -1999) de Louis F. Fieser y Mary Fieser; o en Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. editorial Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponible mediante la base de datos Beilstein en la red)).

A título ilustrativo, los esquemas de reacción presentados a continuación proporcionan rutas potenciales para la síntesis de compuestos de la presente invención así como también intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos

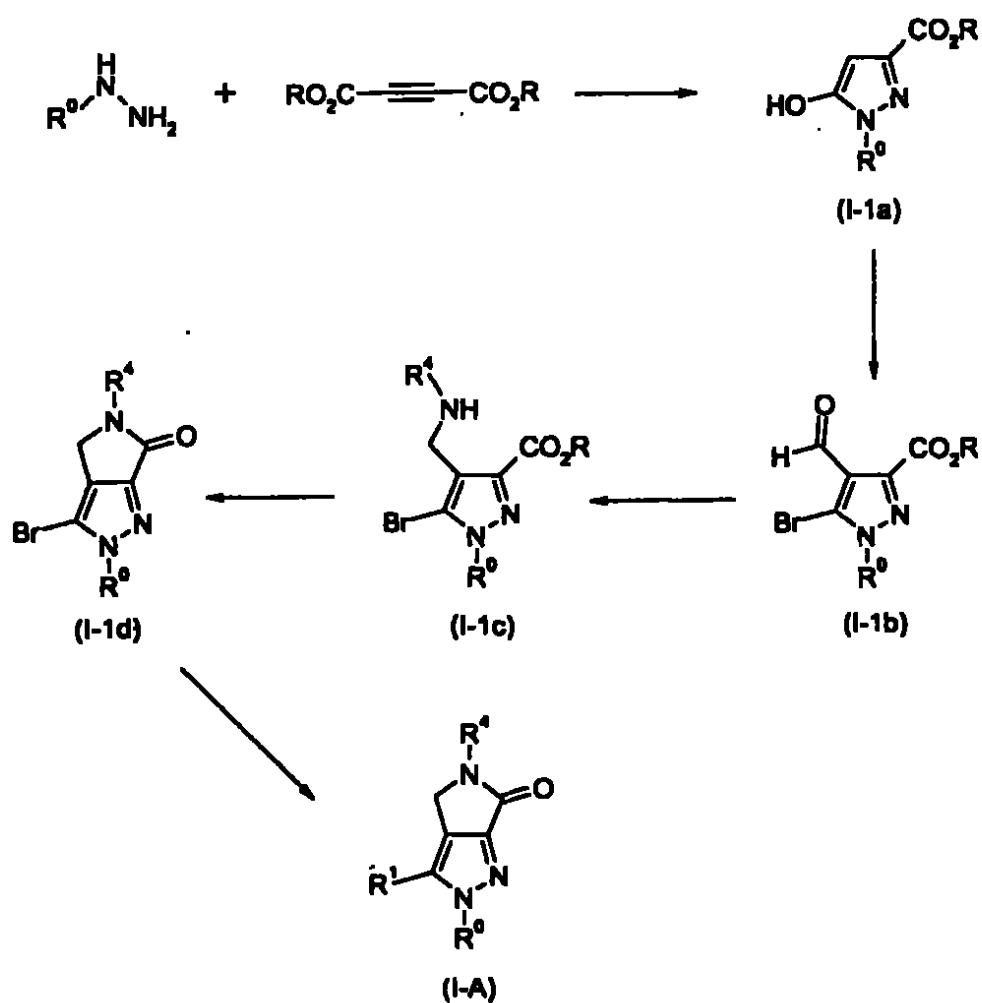
91

más adelante. Los especialistas en la técnica apreciarán que se pueden emplear otras rutas sintéticas para la síntesis de los compuestos inventivos. Si bien se dibujan reactivos y materiales de partida específicos en los esquemas y descripción siguientes, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales y reactivos de partida para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse de forma adicional a la luz de la presente descripción empleando química convencional bien conocida por los especialistas en la técnica.

- 10 En la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de funcionalidad remota (por ejemplo, de la amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de la mencionada protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos
- 15 protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benclloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de la mencionada protección se determina fácilmente por el especialista en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y de su uso, véase Protective Groups in Organic Synthesis, John
- 20 Wiley & Sons, Nueva York, 1991, de T. W. Greene.

El esquema I describe el procedimiento general que se podría emplear para proporcionar los compuestos de la presente invención, en los que A es nitrógeno, B es carbono, X es un enlace y R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno.

92



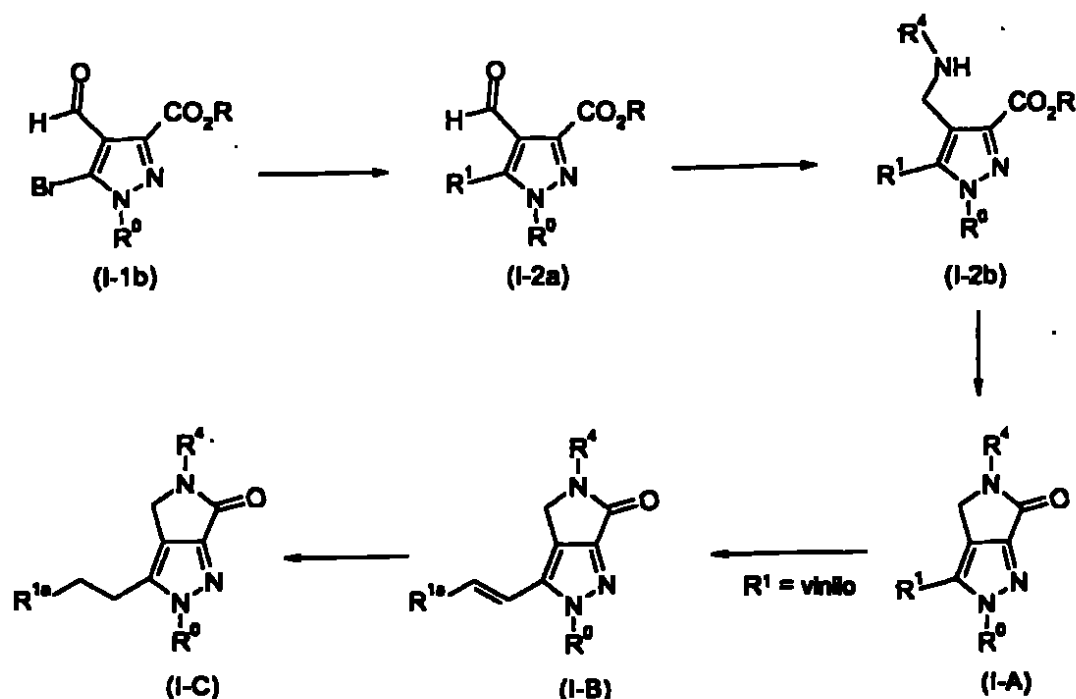
Esquema I

El intermedio pirazol I-1a se puede preparar por ciclación de la hidrazina deseada con dicarboxilato de acetileno en presencia de una base débil (por ejemplo carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol) en condiciones de reflujo. El intermedio I-1b puede ser producido entonces mediante tratamiento del intermedio pirazol I-1a con oxibromuro de fósforo en presencia de dimetilformamida (DMF) en un disolvente aprótico (por ejemplo, el 1,2-dicloroetano) con calentamiento. El

grupo amino (R^4-NH) puede ser luego introducido en la molécula mediante tratamiento del compuesto formilo I-1b con la amina deseada (R^4-NH) en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y un ácido débil (por ejemplo, ácido acético). Se encuentra comercialmente disponible una variedad de compuestos amino adecuados o se sintetizan fácilmente empleando procedimientos bien documentados en la bibliografía. La lactama se puede formar luego por hidrólisis del grupo éster apéndice y condensación del grupo amino apéndice con la función ácido carboxílico para formar la unión amida. La formación de la lactama se puede conseguir empleando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio éster carboxilato I-1c se puede hidrolizar empleando una base fuerte (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino) en un disolvente polar (por ejemplo, etanol) con calentamiento. La unión amida se puede formar luego mediante tratamiento del ácido carboxílico resultante con anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico en presencia de una base no reactiva (por ejemplo, la trietilamina). Finalmente, el grupo R^1 se introduce en la molécula mediante desplazamiento del grupo bromo con el grupo R^1 deseado. Esto se puede conseguir mediante tratamiento del intermedio de bromo I-1d bien con el ácido bórico deseado ($R^1-B(OH)_2$) o con el reactivo de estaño (R^1SnR_3) en presencia de fluoruro de cesio y tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente polar (1,2-dimetoxietano) a temperaturas elevadas (por ejemplo de 100° C).

De forma alternativa los compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es un enlace, se pueden preparar empleando los procedimientos descritos a continuación en el esquema II. El esquema II también ilustra la introducción de un resto vinilo en la posición R^1 , el cual se

puede modificar adicionalmente mediante la reducción de la funcionalidad olefina.



5

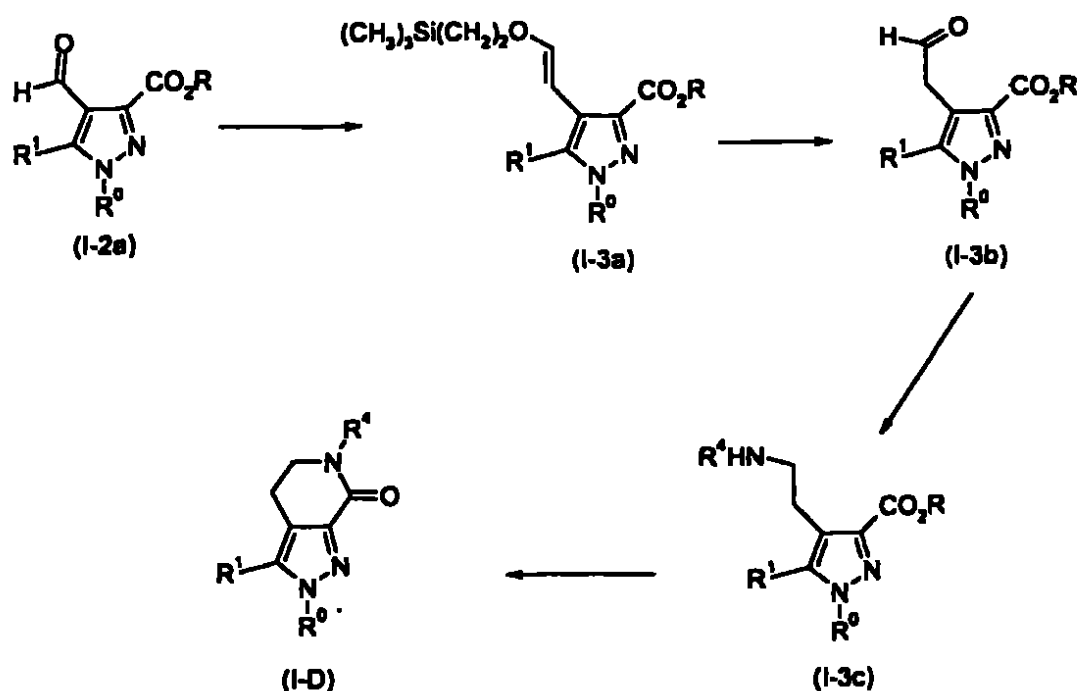
Esquema II

En el esquema II, el resto R^1 se introduce previamente al esquema sintético. Empleando los mismos procedimientos base descritos anteriormente para el desplazamiento del grupo bromo en el intermedio I-1d, el intermedio I-1b puede ser tratado con el ácido bórico o reactivo de estaño apropiados para producir el intermedio I-2a. La funcionalidad amino deseada se puede introducir entonces, seguido de la hidrólisis para dar el correspondiente ácido carboxílico, y luego ciclación para dar la lactama empleando los mismos procedimientos generales descritos anteriormente en el esquema I. Cuando R^1 del compuesto I-A es un grupo vinilo, el compuesto puede ser modificado

95

adicionalmente mediante la reacción del grupo vinilo con el haluro de arilo deseado (por ejemplo, bromuro o yoduro) o haluro de heteroarilo (por ejemplo, bromuro o yoduro) en presencia de acetato de paladio. El compuesto I-B puede modificarse adicionalmente mediante la reducción del doble enlace en el grupo apéndice ($R^{1a}-CH=CH-$) del compuesto I-B empleando procedimientos de reducción convencionales, tales como los descritos en J. Amer. Chem. Soc., 91, 5769 (1969). Por ejemplo, el compuesto I-B se somete a reflujo en 2-etoxietanol en presencia de p-toluensulfonilhidrazina.

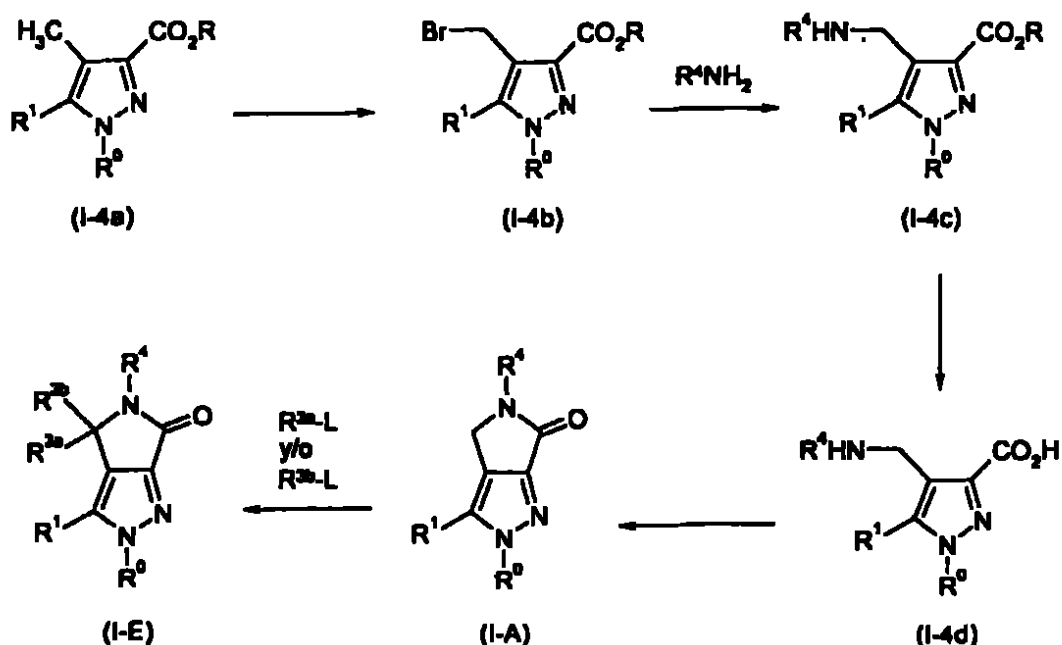
El esquema III siguiente ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es un nitrógeno, B es carbono y X es $-(C(R^{2a})(R^{2b}))-$.



Esquema III

Se introduce un metileno extra en la molécula haciendo reaccionar en primer lugar el intermedio 1-2a con cloruro de (2-(trimetilsilil)etoximetil)trifenilfosfonio en presencia de hidruro de sodio para formar el intermedio siloxi 1-3a. El grupo siloxi se puede eliminar luego mediante tratamiento del intermedio 1-3a con un ácido fuerte (por ejemplo, ácido fluorhídrico concentrado). La funcionalidad amino deseada se puede introducir luego mediante tratamiento del intermedio 1-3b con la amina apropiada (R^4NH_2) empleando procedimientos descritos anteriormente (por ejemplo, tratamiento con triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, en 1,2-dicloroetano). La ciclación de la lactama se puede conseguir hidrolizando en primer lugar el éster al ácido carboxílico y luego mediante ciclación hasta la lactama empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente (por ejemplo, (1) tratamiento con KOH, EtOH, calentamiento, luego acidificación; y (2) tratamiento con anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfórico y trietilamina en diclorometano).

El esquema IV proporciona una ruta alternativa para la síntesis de los compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es un enlace.

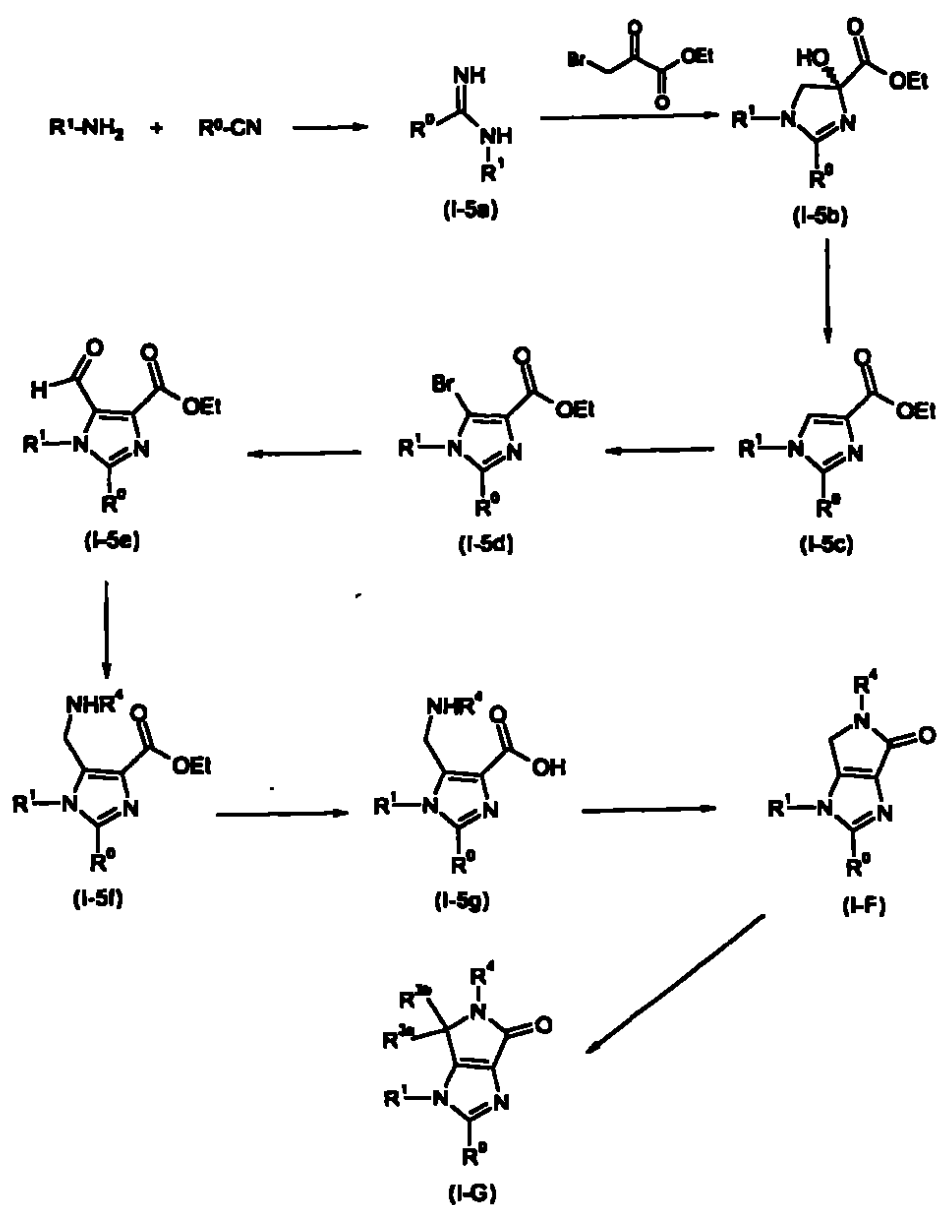


Esquema IV

El material de partida I-4a se puede preparar empleando procedimientos descritos por Barth, y col., en la solicitud europea EP656354. El grupo halo (por ejemplo, bromo) se puede introducir en el grupo metilo apéndice empleando procedimientos análogos a los descritos por Barth, y col., en la solicitud PCT WO 97/19063. Por ejemplo, el material de partida I-4a se puede tratar con 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en tetracloruro de carbono a temperaturas elevadas. El grupo bromo en I-4b se puede desplazar luego con la funcionalidad amino deseada empleando los mismos procedimientos generales descritos anteriormente. El compuesto I-A se puede formar hidrolizando en primer lugar el grupo éster de I-4c, seguido de la formación de la unión amida empleando los procedimientos generales descritos previamente. El compuesto I-A se puede modificar adicionalmente mediante la unión de uno o dos grupos apéndices sobre el carbono adyacente al nitrógeno de la lactama mediante

tratamiento del compuesto I-A con los reactivos deseados (R^{2a} -L y/o R^{2b} -L, en las que L es un grupo saliente, tal como un grupo halo (por ejemplo, bromo)) en presencia de hexametildisilazida de potasio (KHMDSi) como se describe en Tet. Lett. (1998), 39, 2319 - 2320.

- 5 El esquema V ilustra una ruta sintética para la preparación de los compuestos de la presente invención, en los que A es carbono, B es nitrógeno y X es un enlace, así como también la introducción de R^{3a} y/o R^{3b} .



Esquema V

Se prepara el intermedio I-5a mediante el tratamiento de la amina apropiada que presenta el grupo R^1 deseado con trimetilaluminio en 5 condiciones atmosféricas inertes seguido de condensación con el cianuro apropiado que presenta el grupo R^0 deseado. Las aminas adecuadas incluyen

fenilaminas sustituidas (por ejemplo, 4-clorofenilamina, 4-fluorofenilamina, 4-bromofenilamina, 4-yodofenilamina, 4-cianofenilamina y similares), piridin-2-il-amina, piridin-3-il-amina, piridin-4-il-amina, piridinilaminas sustituidas (por ejemplo, 2-dimetilaminopiridin-5-ilamina, 2-metoxipiridin-5-ilamina, 5-cloropiridin-2-ilamina, 5-metilpiridin-2-ilo, 5-metoxipiridin-2-ilamina, 3-cloropiridin-4-ilamina, 2-N-morfolinilpiridin-5-ilo y similares), y otras aril y heteroarilaminas sustituidas o no sustituidas comercialmente disponibles o fácilmente sintetizables. Los compuestos ciano adecuados incluyen benzonitrilos sustituidos (por ejemplo, 2-clorobenzonitrilo, 2-fluorobenzonitrilo, 2-metoxibenzonitrilo, 2-metilbenzonitrilo, 2,4-diclorobenzonitrilo, 2,4-difluorobenzonitrilo, 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo, 2-cloro-4-metilbenzonitrilo, 2,4-dimetoxibenzonitrilo, 2-metil-4-clorobenzonitrilo y similares), piridinas sustituidas con ciano (por ejemplo, 4-ciano-3-cloropiridina) y otros aril o heteroarilnitrilos sustituidos o no sustituidos comercialmente disponibles o fácilmente sintetizables.

El intermedio I-5a puede condensarse luego con un éster del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico para producir el éster 4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol ciclado I-5b empleando procedimientos análogos a los descritos por Khanna, I. K. y col., en J. Med. Chem., 40, 1634 (1997). Por ejemplo, el intermedio amidina I-5a se somete a reflujo en un disolvente polar (por ejemplo, isopropanol) en presencia de una base suave (por ejemplo, bicarbonato de sodio). Por lo general, la reacción (es decir, la ciclación seguida de deshidratación) da lugar directamente al intermedio éster de imidazol deseado I-5c. En algunos casos, puede ser necesario el deshidratar el producto de condensación del carbinol inicial I-5b con un catalizador ácido (por ejemplo,

123

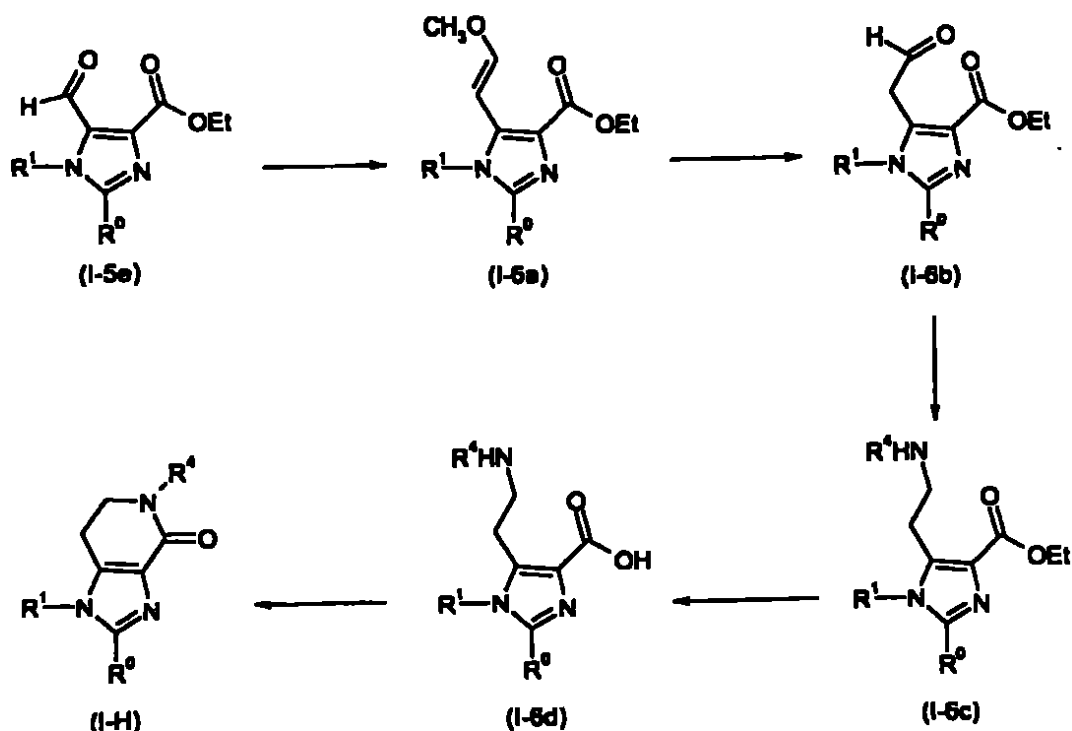
101

ácido toluensulfónico en tolueno a reflujo) para proporcionar el éster de imidazol deseado I-5c.

El éster imidazol I-5c se prepara a partir del intermedio 4-hidroxi-4,5-dihidro I-5b empleando procedimientos de deshidratación convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio I-5b se puede tratar con monohidrato del ácido p-toluensulfónico en tolueno a reflujo. De forma alternativa, el intermedio I-5b se puede tratar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base (por ejemplo la trietilamina). El grupo bromo se puede introducir en el intermedio I-5c mediante tratamiento con bromo seguido de un procedimiento descrito en J. Het. Chem. 34 (3), 765 – 771 (1997). El grupo bromo de I-5c se puede transformar luego en un grupo formilo para producir el intermedio I-5d mediante tratamiento en primer lugar del intermedio I-5c con una base fuerte (por ejemplo, n-butilitio) seguido de tratamiento con DMF. La funcionalidad amino se puede introducir luego empleando procedimientos análogos a los descritos previamente para los compuestos pirazol. Por ejemplo, el intermedio I-5d se puede hacer reaccionar con la amina deseada (R^4-NH_2) en presencia de $NaBH(OAc)_3$ para producir el intermedio I-5e. El intermedio amino I-5e se puede ciclar luego para formar la lactama hidrolizando en primer lugar el grupo éster a su ácido carboxílico correspondiente seguido de la formación de la unión amida empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para los derivados de pirazol. El compuesto I-F se puede modificar adicionalmente uniendo grupos R^{3a} y/o R^{3b} apéndices empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto I-F con los reactivos

deseados (R^{2a} -L y/o R^{2b} -L, en los que L es un grupo saliente, tal como un grupo halo (por ejemplo, bromo)) en presencia de una base tal como KHMDSi.

El esquema VI ilustra la preparación de los compuestos de la presente invención en los que A es carbono, B es nitrógeno (imidazol) y X es --
5 C(R^{2a})(R^{2b}).

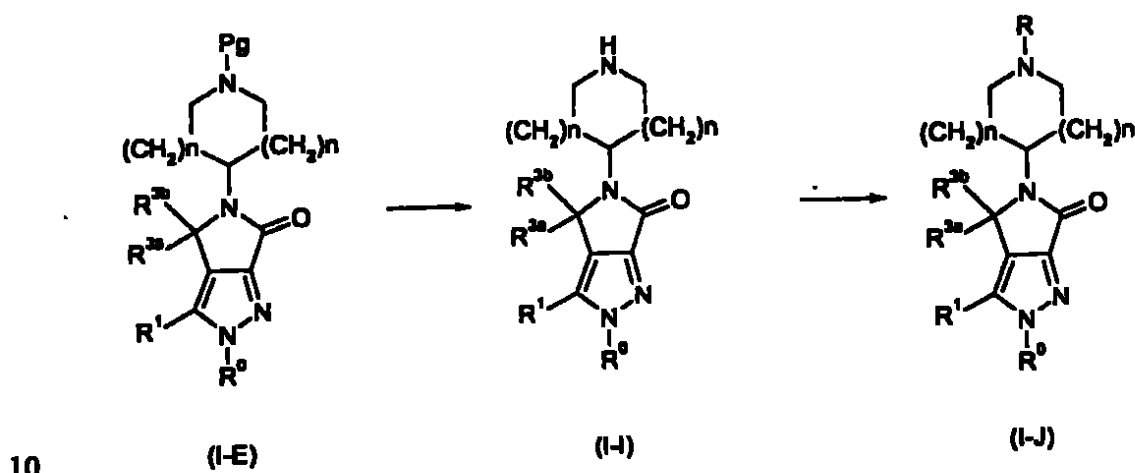


Esquema VI

El compuesto de imidazol I-H se puede preparar empleando
10 procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación del derivado de pirazol (I-D). Se introduce un metileno extra en la molécula haciendo reaccionar en primer lugar el intermedio I-5a con el iluro formado a partir de hexametildisilazida de litio y cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio para dar el éter vinílico I-6a. El éter vinílico se transforma en el correspondiente

aldehído mediante calentamiento del intermedio éter vinílico en un entorno ácido. Se puede introducir entonces la funcionalidad amino (R^4 -NH) y formar el anillo de lactama empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente. Tal como se describió anteriormente, la lactama se puede
5 formar mediante hidrólisis en primer lugar del éster, seguido de la formación de la unión amida para producir el compuesto I-H.

Los compuestos de fórmula I en los que R^4 es un grupo piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido se pueden preparar como se muestra en el esquema VII.

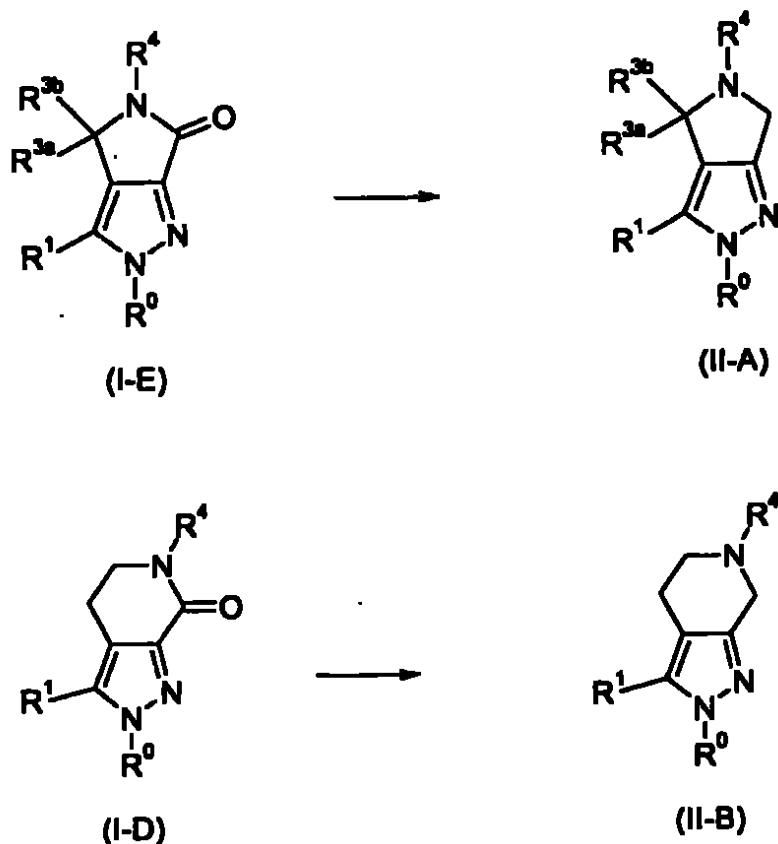


Esquema VII

La retirada del grupo protector en el compuesto I-E se puede conseguir por procedimientos conocidos en la técnica para dar derivados amino bicíclicos tales como el I-I, el cual se puede hacer reaccionar a continuación con haluros
15 de alquilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como DMF o tratar con cloruros de ácido o cloruros de sulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente no polar tal como el CH_2Cl_2 para dar compuestos tales como el I-J. El compuesto

I-E también se puede hacer reaccionar con un derivado de aldehído o cetona en presencia de un agente de reducción, tal como el $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, como se describió previamente para producir el intermedio I-J.

Los compuestos de fórmulas II-A y II-B se pueden preparar tal como se muestra en el esquema VIII.



Esquema VIII

El compuesto de pirazol I-E se trata con un agente de reducción adecuado tal como el hidruro de litio y aluminio o borano (BH_3) en un disolvente polar aprótico, tal como THF a temperaturas que varían de aproximadamente 0° C a aproximadamente 100° C para dar compuestos tales como el II-A. El compuesto II-B se puede preparar a partir del I-D empleando un procedimiento

de reducción similar. Los compuestos de imidazol de fórmula II (A es carbono y B es nitrógeno) se pueden preparar empleando procedimientos análogos.

Se pueden emplear procedimientos y/o técnicas de separación y purificación convencionales conocidos por el especialista en la técnica para
5 aislar los compuestos de la presente invención, así como también diversos intermedios relacionados con los mismos. Las mencionadas técnicas serán bien conocidas por un especialista en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna empleando adsorbentes comunes, tales como gel
10 de sílice y cromatografía en capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido – líquido).

Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y emplear tal cual o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de
15 la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ*, durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o por separado haciendo reaccionar el compuesto, o profármaco con un ácido o base orgánica o inorgánica y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato,
20 trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Estas pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y
25 alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así

como también cationes no tóxicos, amonio, amonio cuaternario y cationes amino incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo *J. Pharm. Sci.*, 66, 1 – 19 (1977) de Berge y col.

- 5 El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede tener lugar por diversos mecanismos, tal como a través de hidrólisis en sangre. Se da una descripción del uso de los profármacos por parte de T. Higuchi y W. Stella en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la serie de simposium A.C.S., y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, editorial Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.
- 10

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster

15 formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoiloxi (C_2-C_{12})metilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que presenta de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que presenta de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que presenta de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que presenta de 4 a 7

20 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que presenta de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que presenta de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-alcoxicarbonil)amino)etilo que presenta de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_1-C_2)-aminoalquilo (C_2-C_3) (tal como el β -dimetilaminoetilo),

107

carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil (C_1-C_2)carbamoilalquilo (C_1-C_2) y piperidin-, pirrolidin- o morfolinalquilo (C_2-C_3).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco mediante el
5 reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi (C_1-C_6)-metilo, 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))-etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))-etilo, alcoxi (C_1-C_6)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilaminometilo, succinollo, alcanollo (C_1-C_6), α -aminoalcanollo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, en donde cada grupo α -
10 aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O(\text{alquilo } (C_1-C_6)))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal del un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional
15 amino, se puede formar un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amino con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en los que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacil natural- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY'$ en la que Y' es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$ en la que Y_0 es alquilo (C_1-C_4) e Y_1 es
20 alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)-aminoalquilo, $-C(Y_2)Y_3$ en la que Y_2 es H o metilo e Y_3 es mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)-amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales o asimétricos, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención así como también mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un enlace doble o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como también las mezclas, están incluidas en el alcance de la invención.

10 Las mezclas diastereoisoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar transformando la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica mediante reacción con un compuesto óptimamente activo apropiado (por ejemplo, un compuesto auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y transformación (por ejemplo, por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el empleo de una columna de HPLC quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente

aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas.

También es posible que los Intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas
5 formas están englobadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de energías diferentes que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un
10 protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de enlace.

15 La presente invención también engloba compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, los cuales son idénticos a los descritos en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que presenta una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que
20 normalmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I y ^{36}Cl respectivamente.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución de compuesto y/o sustrato en tejido. Los isótopos de litio (es decir, el ^3H) y de carbono-14 (es decir, el ^{14}C) se prefieren de forma particular por su
5 facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, el ^2H) puede dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y de ahí que puedan ser preferidos en algunas circunstancias. Los
10 isótopos emisores de positrones tales como ^{18}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar por lo general siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos
15 siguientes del presente documento, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor cannabinoide; por tanto, otra realización de la presente invención es
20 una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos,
25 diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en

la técnica e incluye materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular empleado dependerá de los medios y finalidad para la que se va

5 aplicar el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan por lo general en base a disolventes reconocidos por los especialistas en la técnica como seguros (GRAS) de administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los

10 disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG400, PEG300) etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes de estabilización, agentes tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes,

15 antioxidantes, agentes de opacidad, aglutinantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del

20 producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar empleando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, se disuelve la sustancia fármaco bruta (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de

25 ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) en un disolvente

adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del procedimiento empleado para la administración del fármaco. Por lo general, un artículo para distribución incluye un recipiente que presenta depositado en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede también incluir un ensamblaje de presión para evitar un acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente presenta sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir avisos apropiados.

La presente invención proporciona además un procedimiento de tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor cannabinoide en un animal, que incluye la administración a un animal en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para el

tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor cannabinoide (en particular por el receptor CB1).

Las investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades, afecciones y/o trastornos son modulados por los antagonistas del receptor cannabinoide: trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno de la alimentación por atracón, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo, reducción en la ingestión de calorías o alimento y/o eliminación del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones del comportamiento, eliminación de conductas relacionadas con la recompensa (por ejemplo evasión de zona condicionada, tal como la eliminación de la preferencia por zona condicionada inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo, abuso, adicción y/o dependencia del alcohol incluyendo tratamiento para la abstinencia, reducción de la apetencia y prevención de las recaídas de ingestión de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo, adicción, abandono y/o dependencia del tabaco incluyendo tratamiento para reducción de la apetencia y prevención de las recaídas de tabaquismo), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia por envejecimiento, demencia vascular, daño cognitivo leve, declive cognitivo relacionado con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual masculina (por ejemplo, dificultad eréctil), trastornos epilépticos, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno por falta de atención (ADD, ADHD), enfermedad de Parkinson y diabetes tipo II.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas del receptor cannabinoide. En consecuencia, los compuestos de la presente
5 invención (Incluyendo las composiciones y procedimientos empleados en la misma) se pueden emplear en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Otras enfermedades, afecciones y/o trastornos para los que los antagonistas del receptor cannabinoide pueden ser efectivos incluyen:
10 síndrome premenstrual o síndrome de fase luteal tardío, migrañas, trastorno de dolor, ansiedad, síndrome postraumático, fobia social, daño cognitivo en individuos no dementes, daño cognitivo leve no amnésico, declive cognitivo tras una operación, trastornos asociados con comportamientos impulsivos (tales como, trastornos del comportamiento disruptivo (por ejemplo
15 ansiedad/depresión, mejora de la función ejecutora, trastornos de tic, trastorno de la conducta y/o trastorno desafiante oposicional), trastornos de la personalidad adulta (por ejemplo, trastorno de la personalidad límite y trastorno de la personalidad antisocial), enfermedades asociadas con comportamientos impulsivos (por ejemplo, abuso de sustancias, parafilias y automutilación), y
20 trastorno del control del impulso (por ejemplo, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, gamberrismo patológico y tricotilomanía)), trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de la fatiga crónica, disfunción sexual en machos (por ejemplo, eyaculación precoz), disfunción sexual en hembras, trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño), autismo, mutismo,
25 trastornos del movimiento neurodegenerativos, lesión de la médula espinal,

115

daño del sistema nervioso central (por ejemplo, trauma), apoplejía, trastornos neurodegenerativos o trastornos del CNS (sistema nervioso central) tóxicos o infecciosos (por ejemplo, encefalitis o meningitis), trastornos cardiovasculares (por ejemplo, trombosis) y diabetes.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7.000 mg por día. Para un humano adulto normal que presenta un peso corporal de aproximadamente 70 kg, es típicamente suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a
10 aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Sin embargo puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y del peso del sujeto a tratar, de la ruta pretendida de administración, del compuesto particular a administrar y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y de las dosificaciones óptimas
15 para un paciente particular está dentro de la capacidad de un especialista en la técnica de forma que presente el beneficio de la presente descripción. Se debe señalar también que los compuestos de la presente invención se pueden emplear en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y formulaciones de liberación retardada, tales formas son bien conocidas por el
20 especialista en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en el presente documento. Por tanto, también se proporcionan los procedimientos para el tratamiento que incluyen la
25 administración de compuestos de la presente invención en combinación con

otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad tales como los inhibidores de la secreción de apolipoproteína B / proteína de transferencia de triglicérido microsomal (apo-
5 B/MTP) , inhibidores de la 11β -hidroxisteroideshidrogenasa (11β -HSD tipo 1), péptidos YY₁₋₃₆ o análogos de los mismos, agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de recaptación de la monoamina (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas de dopamina (tal como la bromocriptina), análogos del
10 receptor de la hormona que estimula los melanocitos, agonistas de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona que concentra la melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de la leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de la lipasa (tal como la tetrahidrolipestatina, es decir el orlistato), agentes anorécticos (tales como un agonista de bombesina),
15 antagonistas del neuropéptido-Y (por ejemplo, antagonistas del receptor Y₅ de NPY, tal como los compuestos espiro descritos en las patentes de Estados Unidos n° 6.566.367; 6.649.624; 6.638.942; 6.605.720; 6.495.559; 6.462.053; 6.388.077; 6.335.345 y 6.326.375; publicaciones de Estados Unidos n° 2002/015456 y 2003/036652; y publicaciones PCT n° WO 03/010175, WO
20 03/082190 y WO 02/048152), agentes tromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo del mismo, agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de la orexina, agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como la Axokina™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter &
25 Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con la agouti

117

humana (AGRP), antagonistas del receptor de la grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de la histamina, agonistas del receptor U de la neuromedina y similares. Otros agentes anti-obesidad que incluyen los agentes preferidos descritos a continuación, son bien conocidos, o se harán
5 fácilmente aparentes a la luz de la presente descripción para un especialista en la técnica.

Los agentes antiobesidad especialmente preferidos seleccionados del grupo constituido por orlistato, subutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina, PYY₃₋₃₆ o un análogo del mismo, y 2-oxo-N-(5-
10 fenilpiperazinil)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-carboxamida.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y terapias de combinación se administran junto con el ejercicio y una dieta sensible.

Los agentes antiobesidad representativos para su uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención
15 se pueden preparar empleando procedimientos conocidos por un especialista en la técnica, por ejemplo, la sibutramina se puede preparar como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.929.629; la bromocriptina se puede preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 3.752.814 y 3.752.888; el orlistato se puede preparar como se describe en las patentes de
20 Estados Unidos 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917 y 5.643.874; PYY₃₋₃₆ (incluyendo los análogos) se pueden preparar como se describe en la publicación de Estados Unidos nº 2002/0141985 y WO 03/027637; y el antagonista del receptor Y5 del NPY 2-oxo-N-(5-fenilpiperazinil)espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida se puede
25 preparar como se describe en la publicación de Estados Unidos nº

118

2002/015456. Otros antagonistas del receptor Y5 del NPY útiles incluyen los descritos en la publicación PCT nº 03/082190, tal como la 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-carboxamida; 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)-espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-carboxamida; N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-carboxamida; *trans*-3'-oxo-N-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida; *trans*-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida; *trans*-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; *trans*-3-oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Todas las patentes de Estados Unidos y publicaciones citadas anteriormente se incorporan como referencia al presente documento.

Otros agentes farmacéuticos adecuados que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes

diseñados para tratar el abuso del tabaco (por ejemplo, agonistas parciales del receptor de la nicotina, hipocloruro de bupropión (también conocido con el nombre comercial ZybanTM) y terapias de reemplazo de la nicotina), agentes para tratar la disfunción eréctil (por ejemplo, agentes dopaminérgicos, tales como la apomorfina), agentes ADD/ADHD (por ejemplo RitalinTM, StratteraTM, ConcertaTM y AdderallTM), y agentes para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas opiáceos (por ejemplo, naltrexona, también conocida por el nombre comercial ReViaTM) y nalmefeno), disulfiram (también conocido bajo el nombre comercial de AntabuseTM), y acamprosato (también conocido bajo el nombre comercial CampralTM). Además, los agentes para la reducción de los síntomas de abstinencia al alcohol también se pueden administrar conjuntamente, tal como las benzodiazepinas, bloqueadores beta, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (NeurontinTM). El tratamiento para el alcoholismo se administra preferiblemente en combinación con terapia de comportamiento incluyendo componentes tales como la terapia de mejora motivacional, terapia de comportamiento cognitivo y grupo de autoayuda, incluyendo Alcohólicos Anónimos (AA).

Otros agentes farmacéuticos que pueden ser útiles incluyen agentes antihipertensivos; agentes antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de la COX-2); antidepresivos (por ejemplo, el clorhidrato de fluoxetina (ProzacTM)); agentes de mejora cognitiva (por ejemplo, clorhidrato de donepezilo (AirceptTM) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo, memantina); medicaciones antipsicóticas (por ejemplo, ziprasidona (GeodonTM), risperidona (RisperdalTM) y olanzapina (ZyprexaTM)); insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina LysPro); GLP-1(7-37)

49

120

(Insulintropina) y GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonilureas y análogos de las mismas: cloropropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glyplizide®, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas; metformina, fenformina, buformina; α 2-antagonistas e imidazollinas: midaglizol, isaglidol, 5 deriglidol, idazoxán, efroxán, fluparoxán; otros secretagogos de insulina: linoglitrida, A-4166; glitazonas: ciglitazona, Actos® (pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia® (BRL49653); inhibidores de la oxidación de ácido graso: clomoxir, etomoxir; inhibidores de la α -glucosidasa: acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637, camiglibosa, MDL-73.945; 10 agonistas β : BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316.243; inhibidores de la fosfodiesterasa: L-386.398; agentes de reducción de lípidos; benfluorex: fenfluramina; complejos de vanadato y vanadio (por ejemplo Naglivan®) y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; inhibidores de gluconeogénesis; análogos de la 15 somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994, pramlintida (Symlin™), AC 2993, nateglinida, Inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, zopolrestat), Inhibidores del glucogenfosforilasa, Inhibidores del sorbitoldeshidrogenasa, inhibidores tipo 1 del Intercambiador de sodio - hidrógeno (NHE-1) y/o inhibidores de la biosíntesis del colesterol o 20 inhibidores de la absorción del colesterol, en especial un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, o un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, o un inhibidor de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa o HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la CETP, un secuestrante del ácido biliar, un fibrato, un inhibidor del ACAT (acil coenzima A acetilcolesterol transferasa), un inhibidor de 25 escualenosintetasa, un antioxidante o niacina. Los compuestos de la presente

120
121

Invención se pueden administrar también en combinación con un compuesto de origen natural que actúa para reducir los niveles de colesterol en plasma. Los mencionados compuestos de origen natural se denominan comúnmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de la planta

5 *Hoodia*, y niacina.

La dosificación del agente farmacéutico adicional depende por lo general de una variedad de factores que incluyen la salud del sujeto a tratar, la extensión del tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia que concurre, si la hubiese, y la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto

10 deseado. En general, el intervalo de dosificación del agente farmacéutico adicional está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día. Sin embargo, se puede

15 requerir también algo de variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y del peso del sujeto a tratar, de la ruta pretendida de administración, del agente anti-obesidad particular a administrar y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular se encuentra también en la capacidad de un especialista

20 en la técnica disponiendo de las ventajas de la presente descripción.

De acuerdo con los procedimientos de la invención, se administra un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional a un sujeto en necesidad del mencionado tratamiento, preferiblemente en forma de una

25 composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, se

122

- puede administrar el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico (por ejemplo, un agente antiobesidad, agonista parcial del receptor de la nicotina, agente dopaminérgico o antagonista opiáceo) bien de forma separada o en la composición farmacéutica que comprenda ambos. Por
- 5 lo general se prefiere que la mencionada administración sea oral. Sin embargo, si el sujeto a tratar es incapaz de tragar, o la administración oral es dificultosa o indeseable, pueden ser apropiadas la administración parenteral o transdérmica. De acuerdo con los procedimientos de la invención, cuando una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente
- 10 farmacéutico se administran conjuntamente, la mencionada administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea siendo el procedimiento simultáneo por lo general el preferido. Para la administración secuencial se pueden administrar un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional en cualquier orden. Se prefiere por lo general que la
- 15 mencionada administración sea oral. Se prefiere especialmente que la mencionada administración sea oral y simultánea. Cuando un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional se administran de forma secuencial, la administración de cada uno puede ser por igual o diferente procedimiento.
- 20 De acuerdo con los procedimientos de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (designado en el presente documento como una "combinación") se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, un
- 25 compuesto de la presente invención o una combinación se puede administrar a

un paciente de forma separada o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, en polvo, ungüento o gota) o bucal, o nasal.

- 5 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen por lo general soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los vehículos o diluyentes acuosos y no acuosos adecuados (incluyendo disolventes y
- 10 vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de
- 15 partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de agentes tensioactivos.

- Estas composiciones pueden contener también excipientes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones se
- 20 puede conseguir con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable también el incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. Se puede conseguir una absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables mediante el uso de agentes capaces
- 25 de retrasar la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas se mezcla un compuesto de la presente invención o una combinación con al menos un excipiente, diluyente o vehículo inerte. Los excipientes, diluyentes o vehículos adecuados incluyen materiales tales como el citrato de sodio o el fosfato de dicalcio o (a) cargas o agentes de relleno (por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico y similares); (b) aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábiga y similares); (c) humectantes (por ejemplo glicerol y similares); (d) agentes disgregantes (por ejemplo, ágar - ágar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio y similares); (e) retardadores de la solución (por ejemplo, parafina y similares); (f) aceleradores de la absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o (i) lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampón. Las composiciones sólidas de tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina dura o blanda rellenas empleando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como también polietilenglicoles de elevado peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos,

124
125

tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes de opacidad y pueden ser también de una composición tal que liberan el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de forma retardada. Los ejemplos de
5 composiciones embebidas que se pueden emplear son sustancias poliméricas y ceras. El fármaco puede estar también en forma microencapsulada, si fuese apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente
10 aceptables. Además de los compuestos de la presente invención o de la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes empleados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico,
15 benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de pistacho, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

20 Además de los mencionados diluyentes inertes, la composición puede incluir también excipientes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, pueden comprender además vehículos tales como agentes de
25 suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados,

polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, ágar - ágar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden
5 preferiblemente supositorios, los cuales se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tal como manteca cacao, polietilenglicol o una cera supositoria que sea sólida a temperatura ambiente ordinaria pero líquida a la temperatura corporal y por tanto funda en la cavidad rectal o
10 vaginal liberando así al(los) componente(s) activo(s).

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes antiobesidad pueden comprender ungüentos, polvos, pulverizadores e inhaladores. Los fármacos se mezclan en condiciones
15 estériles con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera. También se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones para ojos.

Los siguientes párrafos describen formulaciones, dosificaciones etc.
20 ejemplares útiles para animales no humanos. La administración de los compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad se puede efectuar de forma oral o no oral (por ejemplo, mediante inyección).

Se administra una cantidad de un compuesto de la presente invención o
25 combinación de un compuesto de la presente invención con un agente anti-

126
127

obesidad de modo que se reciba una dosis efectiva. Por lo general, una dosis diaria que se administra de forma oral a un animal está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.

- 5 De forma conveniente, un compuesto de la presente invención (o combinación) se puede suministrar en el agua para beber de modo que se ingiera una dosificación terapéutica del compuesto con el suministro de agua diario. El compuesto se puede llevar directamente al agua a beber, preferiblemente en forma de un concentrado soluble en agua, líquido (tal como
10 una solución acuosa de una sal soluble en agua).

- De forma conveniente, un compuesto de la presente invención (o combinación) también se puede añadir directamente al alimento, tal cual, o en forma de un suplemento alimenticio para el animal, también denominado como una premezcla o concentrado. Se emplea más comúnmente una premezcla o
15 concentrado del compuesto en un excipiente, diluyente o vehículo para la inclusión del agente en el alimento. Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, como se desea, tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite semilla de algodón, harina de aceite semilla de lino, harina de mazorca de maíz y harina de maíz, melazas, urea,
20 harina de huesos y mezclas minerales tales como las empleadas comúnmente en alimentos para aves de corral. Un vehículo particularmente efectivo es el mismo alimento del animal en sí mismo; esto es, una pequeña porción del mencionado alimento. El vehículo facilita una distribución uniforme del compuesto en el alimento acabado, con el que se combina la premezcla.
25 Preferiblemente, el compuesto se mezcla completamente con la premezcla y, a

continuación, con el alimento. A este respecto, el compuesto se puede dispersar o disolver en un vehículo aceitoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares, o en un disolvente orgánico volátil y luego mezclarlo con el vehículo. Se apreciará que las
5 proporciones de compuesto en el concentrado pueden variar ampliamente ya que la cantidad de compuesto en el alimento acabado se puede ajustar mediante la mezcla de la proporción apropiada de premezcla con el alimento para obtener una cantidad deseada de compuesto.

Se pueden combinar concentrados de gran potencia por el fabricante de
10 alimento con vehículo proteico tal como harina de aceite soja y otras harinas, tal como se describió anteriormente, para producir suplementos concentrados, los cuales son adecuados para la alimentación directa de animales. En tales casos, se permite a los animales consumir la dieta usual. De forma alternativa, los mencionados suplementos concentrados se pueden añadir directamente al
15 alimento para producir un alimento acabado nutricionalmente equilibrado que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se combinan completamente mediante procedimientos convencionales, tal como en una mezcladora de tambores gemelos para asegurar la homogeneidad.

20 Si el suplemento se emplea como un condimento superficial para el alimento, este ayuda igualmente a asegurar la uniformidad de distribución del compuesto por la parte superficial del alimento condimentado.

El agua para beber y el alimento efectivo para el aumento de deposición de carne magra y para la mejora de la proporción de carne magra a grasa se
25 preparan por lo general mezclando un compuesto de la presente invención con

una cantidad suficiente de alimento para el animal para proporcionar de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el alimento o agua.

El alimento para cerdos, ganado vacuno, ovejas y cabras medicado
5 preferido contiene por lo general de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento, la cantidad óptima para estos animales es normalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por tonelada de alimento. Los alimentos para aves de corral y animales de compañía
10 domésticos contienen normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento.

Para la administración parenteral en animales, los compuestos de la
15 presente invención (o combinación) se pueden preparar en forma de una pasta o un agregado y ser administrados como un implante, normalmente bajo la piel de la cabeza u oreja del animal en el que se busca el aumento en la deposición en carne magra y mejora en proporción de carne magra a grasa.

En general, la administración parenteral incluye la inyección de una
20 cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención (o combinación) para proporcionar al animal de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día de peso corporal en fármaco. La dosificación preferida para aves de corral, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras y animales de compañía se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10
25 mg/kg/día de peso corporal en fármaco.

Las formulaciones en pasta se pueden preparar por dispersión del fármaco en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o similar.

Los agregados que contienen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica o combinación se pueden preparar mediante mezcla de un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como carbowax, cera de camuba y similares, y se puede añadir un lubricante, tal como el estearato de magnesio o de calcio para mejorar el procedimiento de agregación.

Por supuesto, se reconoce que se puede administrar más de un agregado a un animal para conseguir el nivel de dosis deseada lo cual proporcionará el aumento en formación de carne magra y mejora en proporción de carne magra a grasa deseada. Además, los implantes pueden también hacerse periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal con el fin de mantener el nivel de fármaco apropiado en el cuerpo del animal.

La presente invención presenta varias características veterinarias ventajosas. Para el propietario o veterinario del animal que desea el aumento en carne magra y/o eliminación de grasa no deseada en los animales, la presente invención proporciona los medios con los que esto se consigue. Para los criadores de aves de corral, terneras y cerdos la utilización del procedimiento de la presente invención da animales con más carne magra que llevan a mayores precios de venta en la industria cárnica.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran a partir de los siguientes ejemplos. Se ha de entender, sin embargo, que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que

otras variaciones de los mismos serán conocidas o aparentes a la luz de la presente descripción para un especialista en la técnica.

EJEMPLOS

A menos que se especifique de otra forma, los materiales de partida se encuentran por lo general disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), y AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra).

Los acrónimos enumerados a continuación presentan los significados siguientes:

LIN(TMS)₂ – hexametildisilazida de litio

PS – DIEA – diisopropiletilamina unida a poliestireno

AIBN – 2,2'-azobisisobutironitrilo

HOAt – 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

EDC – clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Procedimientos experimentales generales

Se registran los espectros de RMN en un Varian Unity™ 400 o 500 (disponible por parte de Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 y 500 MHz respectivamente de ¹H. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) respecto del disolvente residual como una referencia interna. La formas del pico se denotan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; sa, singlete ancho; sma, singlete muy ancho; ma, multiplete ancho; 2s, dos singletes. En algunos casos solo se dan picos de ¹H RMN representativos.

137
132

Se registra el espectro de masas mediante análisis de flujo directo empleando modos de barrido por ionización química a presión atmosférica (APCI) positiva y negativa. Se emplea un espectrómetro de masas APCI/EM modelo ZMD de Waters equipado con un sistema de manipulación de líquidos
5 Gilson 215 para llevar a cabo los experimentos.

También se obtiene el análisis de espectrometría de masas mediante procedimiento de gradiente en HPLC de fase inversa para separación cromatográfica. Se registra la identificación de peso molecular mediante modos de barrido por ionización por electropulverización (ESI) positiva y negativa. Se
10 emplea para llevar a cabo los experimentos un espectrómetro de masas ESI/EM modelo ZMD o LCZ de Waters/Micromass equipado con un sistema de manipulación de líquido Gilson 215 y HP 1100 DAD.

Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo se observó la proporción de intensidad esperada (aproximadamente 3:1
15 para los iones que contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para los iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y solo se da el ion de masa inferior. Se obtienen los picos EM para todos los ejemplos.

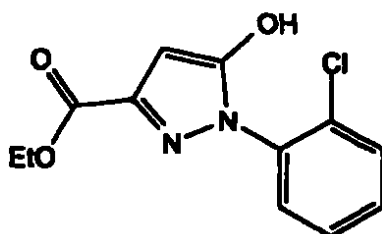
Se determinan las rotaciones ópticas en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible por parte de PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) empleando la
20 línea D del sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se dan como sigue $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), y disolvente.

Se realiza la cromatografía en columna con gel de sílice Baker™ (40 μm ; J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) o Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columna Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) a

presión de nitrógeno baja. Se lleva a cabo cromatografía radial empleando Chromatotron™ (Harrison Research).

Preparación de Intermedios clave

5 Preparación del intermedio éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1a):

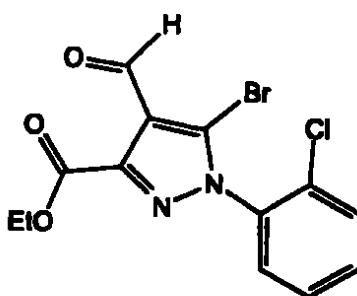


I-1a

A una solución agitada de clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina (22,4 g) y carbonato de potasio (34,5 g) en etanol (250 ml) se añade acetilendicarboxilato de dietilo (20 ml) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se añade de forma secuencial ácido clorhídrico 6 N (75 ml) y agua (500 ml). Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. Se agita la goma resultante con éter isopropílico (250 ml) para dar el compuesto del título (**I-1a**) como un sólido tostado (23 g) después de filtrar y secar a vacío.

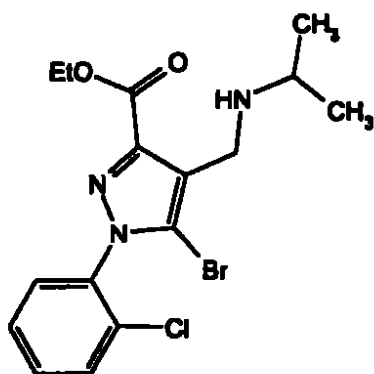
Preparación del intermedio éster etílico del ácido 5-bromo-1-(2-cloro-fenil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1b):

-70-

**I-1b**

A una solución agitada de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico **I-1a** (18,2 g) y oxibromuro de fósforo (39 g) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se añade dimetilformamida (10,5 ml) durante un periodo de 15 minutos. Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas, se enfría, luego se añade una porción más de oxibromuro de fósforo (98 g) y se continúa a reflujo durante 20 horas. Se enfría la mezcla de reacción oscura, se vierte sobre hielo (150 g) y se agita durante 30 minutos. Se extrae la mezcla con diclorometano (2 veces), se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío para dar un aceite oscuro. Se pasa el aceite a través de un lecho de gel de sílice de 200 g, se eluye con hexanos : diclorometano al 30% para dar el compuesto del título (**I-1b**) como un sólido amarillo, 8,3 g.

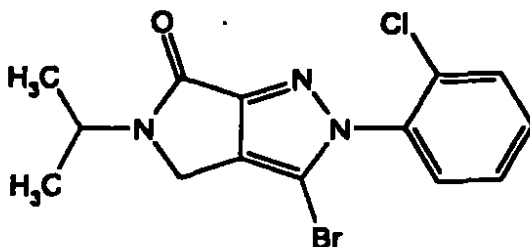
15 Preparación del intermedio éster etílico del ácido 5-bromo-1-(2-cloro-fenil)-4-(isopropilamino-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1c):



1-1c

A una solución agitada de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(2-cloro-
fenil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico (2 g), isopropilamina (0,95 ml) y ácido
acético (0,4 ml) en 1,2-dicloroetano (16 ml) se añade triacetoxiborohidruro de
5 sodio (1,8 g) y se agita la suspensión resultante durante 18 horas. Se diluye la
reacción en acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato de sodio
acuosa saturada, salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío para dar
el compuesto del título (1-1c) como un aceite dorado, 2,5 g.

10 Preparación de intermedio 3-bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-
pirrolo[3,4-c]pirazol-6-ona (1-1d):



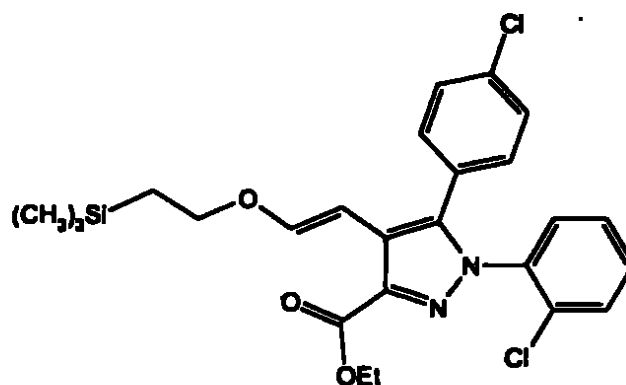
1-1d

Se calienta una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(2-cloro-
fenil)-4-(isopropilamino-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (2,2 g) e hidróxido de

sodio acuoso 1 N (33 ml) en etanol (55 ml) a 50° C durante 2 horas. Se enfría la reacción, se acidifica a pH aprox. 2 con ácido clorhídrico concentrado y se concentra hasta un sólido a vacío. Se suspenden los sólidos con etanol (50 ml) se filtran y se concentra el filtrado a vacío para dar un sólido blanco, 2,1 g.

- 5 Se añade a una solución agitada del sólido anterior (2,0 g), y trietilamina (3 ml) en diclorometano (22 ml), anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfórico (5 ml de solución al 50% en acetato de etilo) y se agita la solución resultante durante 20 horas. Se diluye la reacción en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1 N, solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, salmuera y se seca (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título (I-1d) como un sólido tostado, 2,0 g.
- 10

Preparación del Intermedio éster etílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-vinil]-1H-pirazol-3-carboxílico (I-3a):



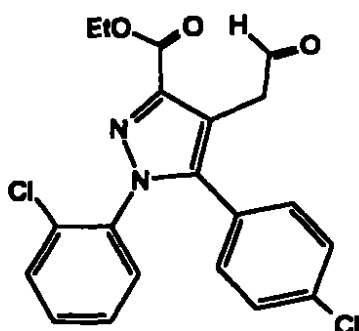
I-3a

15

Se agita una suspensión de hidruro de sodio (45 mg, 60% en aceite) en dimetilsulfóxido (2 ml) a 75° C durante 45 minutos, se enfría a temperatura ambiente, luego se añade cloruro de (2-(trimetilsilil)-etoximetil)trifenilfosfonio (480 mg) de una vez para producir una solución roja. Después de 10 minutos

se añade gota a gota una solución de éster etílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico (218 mg) en dimetilsulfóxido (1 ml) y se agita la solución resultante durante 1 hora. Se añade cloruro de amonio acuoso saturado y se reparte la mezcla de reacción entre éter dietílico y agua. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra *a vacío* para dar un aceite púrpura. Mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / hexanos al 30%) se obtiene el compuesto del título (1-3a) como un aceite dorado, 210 mg.

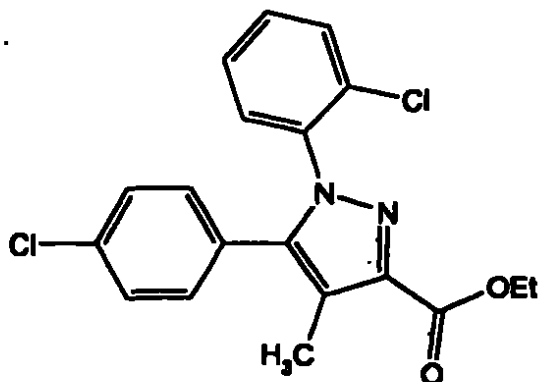
10 Preparación del Intermedio éster etílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-(2-oxo-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1-3b):



1-3b

Se agita una solución de éster etílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-vinil]-1H-pirazol-3-carboxílico 1-3a (210 mg) en acetonitrilo : ácido fluorhídrico concentrado 95:5 (3 ml) durante 2 horas. Se reparte la reacción entre solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra *a vacío* para dar el compuesto del título (1-3b), el cual se toma directamente para la próxima reacción.

Preparación del intermedio éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (I-4a):



I-4a

5 Se añade una solución de 4-cloropropiofenona (16,9 g, 100 mmol) en éter dietílico (20 ml) a una solución de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (solución 1 M en THF, 100 ml, 100 mmol) en éter dietílico (400 ml) a -78°C . Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 0,75 horas, luego se añade gota a gota oxalato de dietilo (15 ml, 110 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se caliente

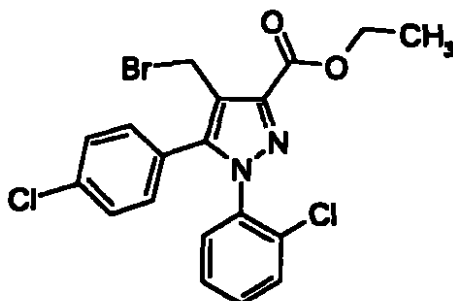
10 lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 17 horas. Se elimina el éter dietílico a vacío y se diluye el residuo con éter dietílico. Precipita de la solución un sólido amarillo claro y se recoge mediante filtración (9,9 g, 36%). Este sólido, que se emplea sin más purificación, se disuelve en alcohol isopropílico (200 ml) y 2-clorofenilhidrazina (5,9 g, 36,1 mmol) y se añade

15 H_2SO_4 concentrado (0,4 ml). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 17 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se añade NaHCO_3 (1 g). Se concentra la mezcla de reacción a vacío. Se diluye el residuo con EtOAc y se lava la solución orgánica con solución de NaHCO_3 acuosa saturada y solución

738
139

de NaCl acuosa saturada, se seca, se filtra y se concentra a vacío. Se tritura el residuo con ciclohexano para dar 1-4a como un sólido blanquecino (9,5 g, 25%): EM +APCI (M+1) 375,0.

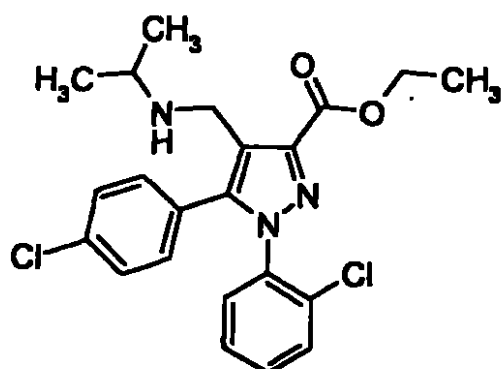
5 Preparación del intermedio éster etílico del ácido 4-bromometil-1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1-4b):



1-4b

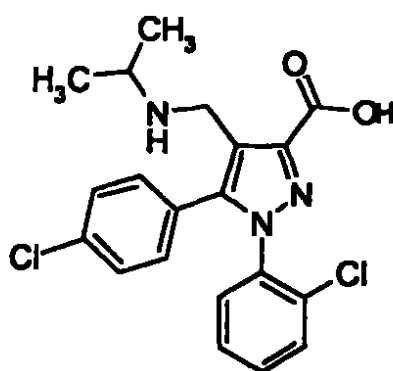
Se calienta una mezcla de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico 1-4a (2,8 g, 7,46 mmol), N-bromosuccinimida (1,6 g, 8,95 mmol), AIBN (245 mg, 1,49 mmol) en CCl₄ (60 ml) a reflujo durante 17 horas. Se enfría la reacción a temperatura ambiente, se filtra para eliminar cualquier sólido, y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (flash 40) empleando un gradiente de disolvente de EtOAc al 10% / hexanos a EtOAc al 20% / hexanos para dar el producto deseado (1-4b) como un sólido amorfo (2,2 g, 64%): EM +APCI (M+1) 455,0.

Preparación del intermedio éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(isopropilamino-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1-4c):



Se agita una mezcla de éster etílico del ácido 4-bromometil-1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico 1-4b (200 mg, 0,44 mmol), isopropilamina (26 mg, 0,44 mmol), K₂CO₃ (182 mg, 1,32 mmol) en CH₃CN (5 ml) durante 17 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción para eliminar el material insoluble y se concentra a vacío. Se diluye el residuo con EtOAc y se lava la solución orgánica con H₂O y solución de NaCl acuosa saturada, se seca y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto con cromatografía sobre gel de SiO₂ empleando un gradiente de disolvente de EtOAc al 20% / hexanos a EtOAc al 75% / hexanos para dar el producto (1-4c) como un sólido amorfo (40 mg, 21%); EM +APCI (M + 1) 432,2.

Preparación del intermedio ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(isopropilamino-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1-4d):

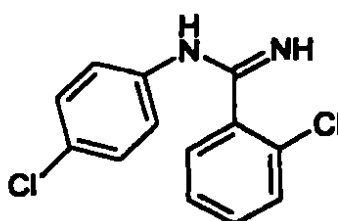


1-4d

Se agita una solución de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(isopropilamino-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico **1-4c** (32 mg, 0,074 mmol) en una solución 1:4 de KOH1M / EtOH (10 ml) a 50° C durante 6 horas y a 37° C durante 72 horas. Se trata la mezcla de reacción con HCl concentrado hasta que el pH de la solución fuese aproximadamente de 1 y luego se concentra a vacío. Se diluye el residuo con EtOH y se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida para dar **1-4a** como un sólido blanco (40 mg, 100%): EM +APCI (M+1) 404,1.

10

Preparación del Intermedio 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamidina (1-5a):



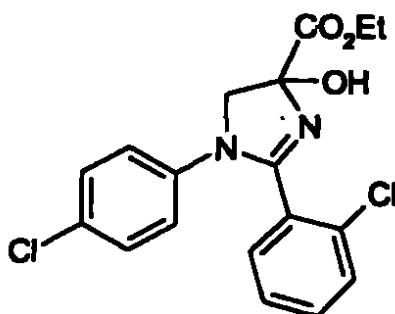
1-5a

Se añade trimetilaluminio (2 M en hexanos, 100 ml, 200 mmol) gota a gota a una solución de 4-cloro-fenilamina (18,2 g, 143 mmol) en tolueno (550

144
142

ml) bajo atmósfera de N_2 a $0^\circ C$. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 3,5 horas. Se añade una solución de 2-clorobenzonitrilo (23,6 g, 171 mmol) en tolueno (140 ml) y se calienta la mezcla de reacción hasta $80^\circ C$ durante 17 horas, durante este tiempo se vuelve homogénea. La mezcla de reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente y se vierte sobre una suspensión de gel de sílice en $CHCl_3$ /metanol (2:1). Tras la filtración se lava la torta del filtro con una mezcla de CH_2Cl_2 /metanol (2:1). Se concentran los filtrados combinados a vacío, y se tritura el residuo amarillo sólido con hexanos/éter (2:1). Se usa el producto I-5a (25,1 g, 66%) en la siguiente reacción sin más purificación.

Preparación del intermedio éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5b):



I-5b

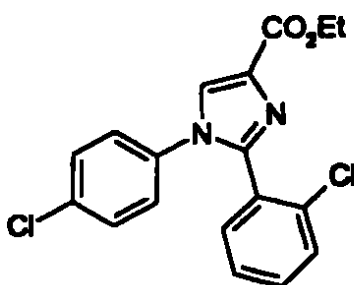
Se trata una mezcla de 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamidina (I-5a), 25,1 g, 95 mmol) y $NaHCO_3$ (84 g, 189 mmol) en 2-propanol (473 ml) con éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (14,3 ml, 22 g, 113 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a $80^\circ C$ durante 17 horas. Una vez enfriado a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío. Se diluye el residuo

142
143

con CH_2Cl_2 y se lava la solución orgánica con H_2O , se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío para dar el producto, éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico 1-5b, como un residuo rojo oscuro (36 g).

5

Preparación del éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5c):



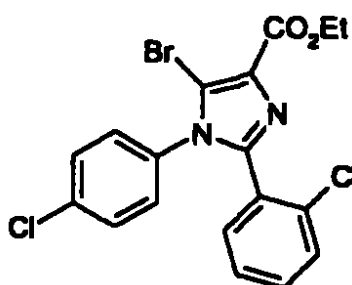
1-5c

Se calienta el éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5b, 36 g, 94,7 mmol) bruto obtenido de la etapa anterior y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (4,5 g, 24 mmol) en tolueno (630 ml) a reflujo durante 17 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentra a vacío. Se recoge el residuo bruto en CH_2Cl_2 y se lava la solución orgánica con H_2O , solución de NaHCO_3 acuosa saturada y solución de NaCl acuosa saturada, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto mediante filtración en lecho a través de gel de sílice empleando un gradiente de EtOAc / CH_2Cl_2 al 2% a EtOAc / CH_2Cl_2 al 10%. Se concentran las fracciones que contienen el producto y el residuo aceitoso se diluye con EtOAc/hexanos 1:3 (200 ml). Después de 1 hora precipita un sólido de la solución y se recoge mediante

filtración para proporcionar el éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico I-5c (18,63 g, 69,7%).

Preparación de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-

5 1H-imidazol-4-carboxílico (I-5d):

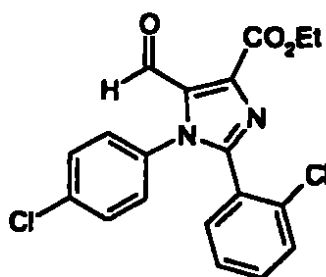


I-5d

Se añade bromo (3,6 ml, 0,07 mol) a una solución de éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5c, 3,6 g, 0,01 mol) en ácido acético glacial (50 ml) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante 17 horas, se vierte sobre agua helada, y se trata con NaOH al 25% acuoso hasta que la solución naranja se vuelva amarilla. Se extrae la solución acuosa con CH₂Cl₂ (3 veces) y se secan los extractos combinados y se concentran a vacío para dar el compuesto deseado I-5d como un aceite (4,7 g): EM +APCI (M+1) 441,1; RMN ¹H (CD₃Cl) δ 1,41 (3H, t), 4,43 (2H, c), 7,08 – 7,12 (2H, m), 7,20 – 7,40 (7H, m).

Preparación del intermedio éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5e):

145 ~~744~~



1-5e

Se añade lentamente a una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5d, 4,4 g, 0,01 mol) en THF anhidro (100 ml) y bajo atmósfera de N₂ a -78° C *tert*-butilitio (13 ml de solución 1,7 M en pentano, 0,22 mol). Después de 1 hora a -78° C, se añade gota a gota DMF (7,7 ml, 0,1 mmol). Se agita la mezcla de reacción a -78° C durante 2,5 horas, se desactiva con NH₄Cl acuosa saturada (10 ml), se deja que se caliente lentamente a temperatura ambiente y se vierte finalmente en solución de NaCl acuosa saturada. Se extrae la solución acuosa con Et₂O (3 veces) y se secan los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentran a vacío. Se purifica el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida empleando un gradiente de disolvente de EtOAc/hexanos 1:3 a EtOAc/hexanos 1:1 para dar el producto deseado 1-5e como un sólido vítreo amorfo amarillo pálido (2,0 g): EM +APCI (M+1) 389,2; RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 1,41 (3H, t), 4,45 (2H, c), 7,09 – 7,14 (2H, m), 7,24 – 7,39 (7H, m), 10,50 (1H, s).

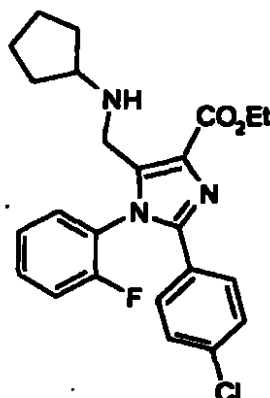
Los siguientes dos intermedios se preparan empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5e):

Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-fluoro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5e-2);

445
46

Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5e-3).

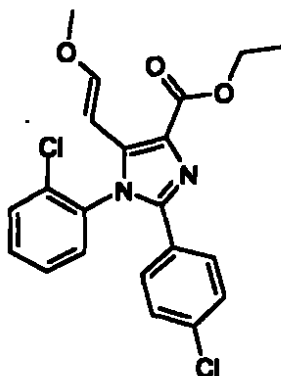
Preparación del intermedio éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-5-
5 ciclopentilaminometil-1-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5f):



I-5f

Se agita una solución de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-
fluoro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico I-5e-2 (1000 mg, 2,68 mmol),
10 ciclopentilamina (251 mg, 2,95 mmol), NaBH(OAc)₃ (796 mg, 3,76 mmol) en
dicloroetano durante 17 horas a temperatura ambiente. Se concentra la
reacción *a vacío* y se diluye el residuo con CHCl₃. Se lava la solución orgánica
con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y solución de NaCl acuosa saturada,
se seca y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto sobre gel de SiO₂
15 (cromatografía ultrarrápida 40s) empleando un gradiente de disolvente de
EtOAc / hexanos al 30% a EtOAc / hexanos al 80% para dar el producto
deseado (I-5f) como un aceite amarillo (680 mg, 57%): EM +APCI (M+1) 442,2.

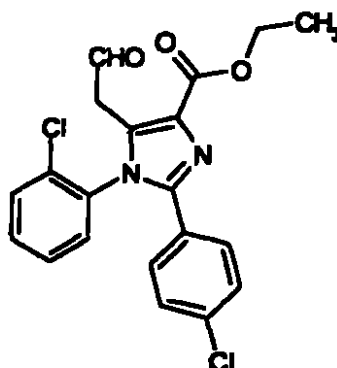
Preparación del intermedio éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-vinil)-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5g):



I-5g

Se añade hexametildisilazida de litio (1,55 ml, solución 1M, 1,55 mmol) a una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (533 mg, 1,55 mmol) en THF (10 ml) a 0° C. Se agita la mezcla de reacción durante 0,5 h y se enfría a -78° C. Se añade lentamente una solución de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico **I-5e** (408 mg, 1,05 mmol) en THF (5 ml) mediante una cánula. Se agita la mezcla de reacción a -78° C durante 5 minutos, luego se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se desactiva la mezcla de reacción con H₂O y se diluye con EtOAc. Se separa la solución orgánica y se extrae la fase acuosa una vez con EtOAc. Se lavan los extractos de EtOAc combinados con solución de NaCl acuosa saturada, se seca y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto por cromatografía en placas de chromatotron de 4 mm empleando EtOAc/hexanos 1:1 para dar el producto (**I-5g**) como dos compuestos isoméricos (148 mg, 34% y 157 mg, 36%): EM +APCI (M + 1) 417,2.

Preparación del intermedio éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5h):

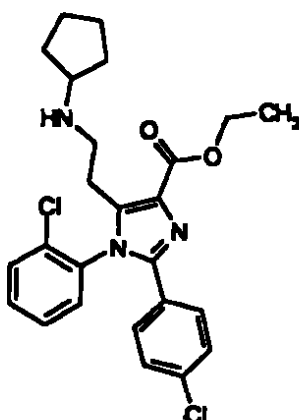


I-5h

5

Se calienta una solución de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-vinil)-1H-imidazol-4-carboxílico I-5g (275 mg, 0,659 mmol) y H_2SO_4 (200 μ l) en THF: H_2O 5:1 (18 ml) a 70° C durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se trata con K_2CO_3 1M hasta que el pH de la mezcla de reacción sea aprox. 6. Se extrae la solución acuosa con CH_2Cl_2 y se lavan los extractos orgánicos combinados con solución de NaCl acuosa saturada, y se concentra a vacío para dar una mezcla del material de partida y producto (I-5h): EM +APCI (M+1) 403,3.

15 Preparación del intermedio éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-ciclopentilamino-etil)-1H-imidazol-4-carboxílico (I-5l):



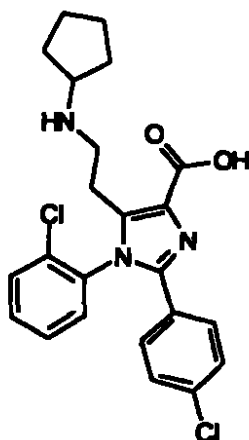
1-5i

Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (32 mg, 0,152 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-carboxílico 1-5h (34 mg, 0,084 mmol), ciclopentilamina (12 μ l 0,118 mmol) y ácido acético (5 μ l, 0,09 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente. Se desactiva la mezcla de reacción con NaOH 1N y se extrae con CH₂Cl₂ (3 veces). Se lavan los extractos de CH₂Cl₂ combinados con solución de NaCl acuosa saturada, se seca y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto por cromatografía sobre una placa de chromatotron de 1 mm empleando EtOAc al 100% para dar el compuesto 1-5i como un aceite incoloro (22 mg): EM +APCI (M+1) 472,2.

Preparación del intermedio ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-ciclopentilamino-etil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5i):

150 ~~749~~

-86-

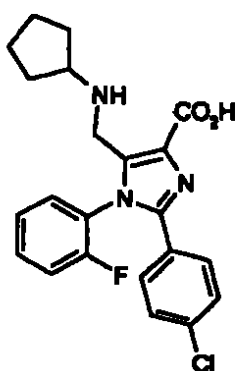


1-5j

Se añade KOH 1 N (500 μ l) a una solución de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-ciclopentilamino-etil)-1H-imidazol-4-carboxílico 1-5j (22 mg, 0,46 mmol) en EtOH absoluto (2 ml). Se calienta la
5 mezcla de reacción a 85° C durante 4 horas y luego se concentra a una fracción de un cuarto del volumen original. Se ajusta el pH de la solución hasta aproximadamente 3,5 empleando HCl al 10%. Se concentra la solución etanólica acuosa hasta sequedad para dar el 1-5j como un sólido (20 mg): EM +APCI (M+1) 444,4.

10

Preparación del Intermedio ácido 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentilaminometil-1-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1-5k):



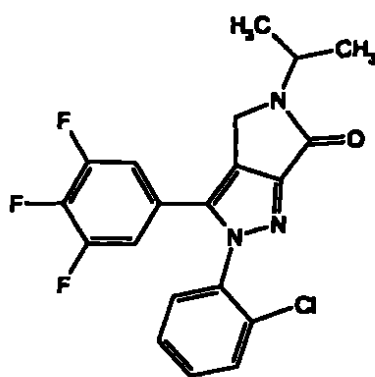
1-5k

Se agita una solución del éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentilaminometil-1-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico **1-5f** (1,2 g, 2,68 mmol) en KOH1M/THF 1:2 a 55° C durante 17 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se acidifica a pH aprox. 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se suspende el residuo en EtOH y se filtra para eliminar el KCl. Se concentra el filtrado a vacío para dar **1-5k** como un sólido blanquecino (1,26 g, 97%): EM +APCI (M+1) 414,0.

10 El ejemplo 1 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es un enlace.

Ejemplo 1

Preparación de 2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona (1A-1)



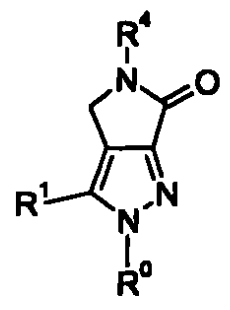
1A-1

Se agita una solución purgada con nitrógeno de 3-bromo-2-(2-cloro-
 fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol-6-ona **1-1d** (100 mg),
 fluoruro de cesio (85 mg), ácido 3,4,5-trifluorofenilbórico (74 mg) y
 5 tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) en un vial
 sellado a 80° C durante 6 horas. Se enfría la reacción y se reparte entre
 acetato de etilo / agua, se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra a
 vacío para dar un aceite. Mediante HPLC de fase inversa (gradiente de 40% a
 100% de acetonitrilo : hidróxido de amonio acuoso al 0,01%) se obtuvo el
 10 compuesto del título (**1A-1**) como una espuma blanquecina, 19 mg, RMN ¹H en
 CDCl₃ (ppm): δ 7,6 – 7,4 (m, 4H), 6,78 – 6,65 (m, 2H), 4,76 – 4,64 (m, 1H),
 4,40 (sa, 2H), 1,36 (d, 6H); em (EMCL) m/z = 408,3 (M+1)⁺.

Los compuestos indicados en la tabla 1 siguiente se preparan
 empleando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente para la
 15 síntesis del compuesto **1A-1** empleando materiales de partida apropiados que
 se encuentran comercialmente disponibles, se preparan empleando
 preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, o se preparan
 de forma análoga a rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

152
153

Tabla 1



Ejemplo nº	R ⁰ .	R ¹	R ⁴	EMCL m/z (M+1) ⁺
1A-2	2-clorofenilo	2-clorofenilo	-CH(CH ₃) ₂	386,3
1A-3	2-clorofenilo	4-(metoxi-metil)- fenilo	-CH(CH ₃) ₂	396,4
1A-4	2-clorofenilo	2-fluorofenilo	-CH(CH ₃) ₂	370,3
1A-5	2-clorofenilo	2-metoxi-piridil-5- ilo	-CH(CH ₃) ₂	383,4
1A-6	2-clorofenilo	3-cloro-4- fluorofenilo	-CH(CH ₃) ₂	404,2
1A-7	2-clorofenilo	4-fluoro-3- metilfenilo	-CH(CH ₃) ₂	384,3
1A-8	2-clorofenilo	vinilo	-CH(CH ₃) ₂	302,3
1A-9	2-clorofenilo	4-(trifluorometil)- fenilo	2,2,2-trifluoroetilo	460,4
1A-10	2-clorofenilo	4-(trifluorometil)- fenilo	isopropilo	420,2
1A-11	2-clorofenilo	4-clorofenilo	etilo	372,4

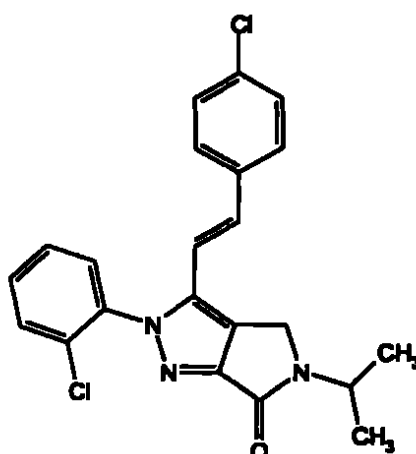
153
154

1A-12	2-clorofenilo	2-clorofenilo	isopropilo	386,3
1A-13	2-clorofenilo	4-(metoximetil)- fenilo	isopropilo	396,4
1A-14	2-clorofenilo	2-fluorofenilo	isopropilo	370,3
1A-15	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2-fluoroetilo	390,3
1A-16	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2,2-difluoroetilo	408,1
1A-17	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2,2,2-trifluoroetilo	426,3
1A-18	2-clorofenilo	4-etoxifenilo	t-butilo	410,4
1A-19	2-clorofenilo	4-etoxifenilo	i-butilo	410,4
1A-20	2-clorofenilo	4-etoxifenilo	etilo	382,4
1A-21	2-clorofenilo	4-etoxifenilo	isopropilo	396,4
1A-22	2-clorofenilo	4-etoxifenilo	2,2,2-trifluoroetilo	436,4
1A-23	2-clorofenilo	4-etilfenilo	t-butilo	394,5
1A-24	2-clorofenilo	4-etilfenilo	i-butilo	394,5
1A-25	2-clorofenilo	4-etilfenilo	etilo	366,4
1A-26	2-clorofenilo	4-etilfenilo	isopropilo	380,4
1A-27	2-clorofenilo	4-etilfenilo	2,2,2-trifluoroetilo	420,4
1A-28	2-clorofenilo	4-etilfenilo	2,2-difluoropropilo	416,5
1A-29	2-clorofenilo	4-isopropoxifenilo	t-butilo	424,3
1A-30	2-clorofenilo	4-isopropoxifenilo	i-butilo	424,3
1A-31	2-clorofenilo	4-isopropoxifenilo	etilo	396,2
1A-32	2-clorofenilo	4-isopropoxifenilo	isopropilo	410,2
1A-33	2-clorofenilo	4-isopropoxifenilo	2,2,2-trifluoroetilo	450,2
1A-34	2-clorofenilo	4-isopropoxifenilo	2,2-difluoropropilo	446,3

154
155

1A-35	2-clorofenilo	4-t-butilfenilo	2,2,2-trifluoroetilo	448,5
1A-36	2-clorofenilo	4-t-butilfenilo	2,2-difluoropropilo	444,5
1A-37	2-clorofenilo	4-i-propilfenilo	2,2,2-trifluoroetilo	434,5
1A-38	2-clorofenilo	4-i-propilfenilo	2,2-difluoropropilo	430,5

Preparación de 2-(2-cloro-fenil)-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona (1A-39):



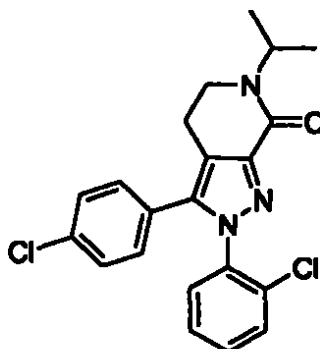
1A-39

- 5 Se agita una solución agitada de 2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-3-vinil-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona 1A-8 (42 mg), acetato de paladio (3 mg) y 4-cloroyodobenceno (300 mg) durante 18 horas. Se concentra la reacción y se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos de un 30% a un 60%) para dar el compuesto del título (1A-39),
- 10 44 mg. RMN ¹H en DMSO-d₆ (ppm): δ 7,78 (d, 1H), 7,63 – 7,38 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,23 (d, 6H); em (EMCL) m/z = 412,3 (M+1)⁺.

El ejemplo 2 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono y X es $-C(R^{2a})(R^{2b})-$.

Ejemplo 2

5 Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-6-isopropil-2,4,5,6-tetrahidro-pirazolo(3,4-c)piridin-7-ona (2A-1):



2A-1

Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (124mg) a una solución agitada de 1-3b (157 mg), isopropilamina (66 μ l), y ácido acético (27 μ l) en 1,2-
10 dicloroetano (0,5 ml). Después de 1,5 horas, se diluye la reacción en acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío para dar una espuma dorada, la cual se recoge para la siguiente etapa sin más purificación.

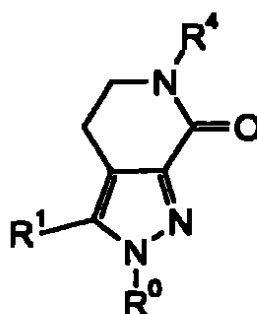
Se calienta el producto de la etapa anterior a hidróxido de sodio acuoso
15 1 N (2,5 ml) a 50° C durante 2,5 horas. Se enfría la solución de reacción, se acidifica a pH aprox. 2 con ácido clorhídrico concentrado y se concentra a vacío. Se suspende el residuo sólido resultante con etanol (10 ml), se filtra, se lavan los sólidos con etanol, y se combinan los filtrados concentrados a vacío

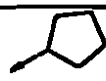
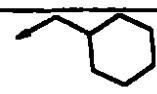
para dar un sólido blanco, el cual se recoge para la siguiente etapa sin más purificación.

Se añade a una solución agitada del sólido anterior preparada en la etapa anterior, y trietilamina (0,2 ml) en diclorometano (3 ml), anhídrido cíclico
5 del ácido 1-propanfosfórico (0,34 ml de solución al 50% en acetato de etilo) y se agita la solución resultante durante 2 horas. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se seca (Na_2SO_4) para dar un aceite dorado. Mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 60% / hexanos) se
10 obtiene el compuesto del título (2A-1) como un sólido blanco, 103 mg. RMN ^1H en CDCl_3 (ppm): δ 7,50 – 7,23 (m, 6H), 7,03 (d, 2H), 5,17 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,84 (sa, 2H), 1,20 (d, 6H); em (EMCL) $m/z = 400,3$ ($\text{M}+1$) $^+$.

Los compuestos indicados en la tabla 2 siguiente se preparan empleando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente para la
15 síntesis del compuesto 2A-1 empleando materiales de partida apropiados que se encuentran comercialmente disponibles, se preparan empleando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, o se preparan de forma análoga a rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

Tabla 2



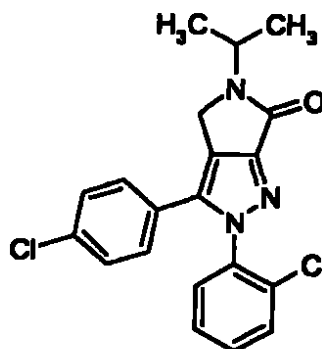
Ejemplo n°	R ⁰	R ¹	R ⁴	EMCL m/z (M+1) ⁺
2A-2	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2,2,2-trifluoroetilo	440,2
2A-3	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2,2-difluoroetilo	422,3
2A-4	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2-fluoroetilo	404,3
2A-5	2-clorofenilo	4- (trifluorometil)fenilo	isopropilo	434,4
2A-6	2-clorofenilo	4-clorofenilo	etilo	386,4
2A-7	2-clorofenilo	4-clorofenilo		426,4
2A-8	2-clorofenilo	4-clorofenilo		412,4
2A-9	2-clorofenilo	4-clorofenilo	t-butilo	414,4
2A-10	2-clorofenilo	4-clorofenilo	i-butilo	414,4
2A-11	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2,2- difluoropropilo	436,3
2A-12	2-clorofenilo	4-clorofenilo		454,5
2A-13	2-clorofenilo	4-clorofenilo	2-metoxi-2- metilpropilo	444,4
2A-14	2-clorofenilo	4-etilfenilo	2,2- difluoropropilo	430,5
2A-15	2-clorofenilo	4-etilfenilo	isopropilo	394,5
2A-16	2-clorofenilo	4-etilfenilo	t-butilo	408,5
2A-17	2-clorofenilo	4-etilfenilo	i-butilo	408,4

158
159

2A-18	2-clorofenilo	4-etilfenilo	2,2,2-trifluoroetilo	434,4
2A-19	2-clorofenilo	4-etilfenilo	Etilo	380,4
2A-20	2-clorofenilo	4-isopropilfenilo	2,2-difluoropropilo	444,5
2A-21	2-clorofenilo	4-isopropilfenilo	2,2,2-trifluoroetilo	448,5
2A-22	2-metilfenilo	4-clorofenilo	2,2,2-trifluoroetilo	420,4
2A-23	2-metilfenilo	4-clorofenilo	2,2-difluoropropilo	416,4

Ejemplo 3

Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirrol-3,4-c]pirazol-6-ona (3A-1):



3A-1

5

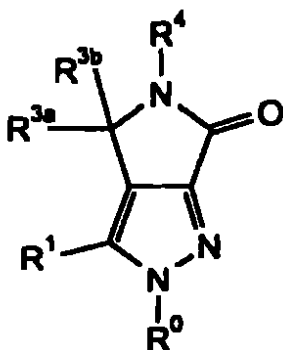
Se agita una mezcla de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(isopropilamino-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico 1-4d (40 mg, 0,074 mmol), EDC (28 mg, 0,148 mmol), HOAt (20 mg, 0,148 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,148 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. Se lava la
10 mezcla de reacción con solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución de NaCl acuosa saturada, se seca y se concentra a vacío. Se diluye el residuo

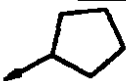
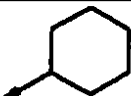
159
160

bruto con ciclohexano y se agita durante 17 horas. Precipita un sólido de la solución que se recoge por filtración para dar el compuesto 3A-1 (11 mg, 38%): EM +APCI (M+1) 386,1; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 – 7,38 (m, 4H), 7,26 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,06 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 1,3 (d, 6H, J = 6,65 Hz).

- 5 Los compuestos indicados en la tabla 3 siguiente se preparan empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 3A-1 empleando los materiales de partida apropiados que se encuentran comercialmente disponibles, se preparan empleando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, o se preparan
- 10 de forma análoga a las rutas descritas anteriormente para otros Intermedios.

Tabla 3

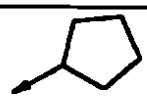
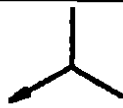
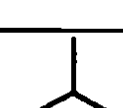
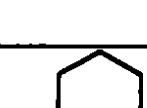
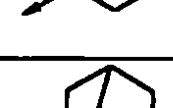
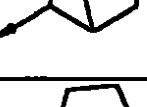


Ejemplo nº	R ⁰	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁴	EM +APCI (M+1)
3A-2	2- clorofenilo	4- metoxifenilo	H	H		408,2
3A-3	2- clorofenilo	4- metoxifenilo	H	H		422,4

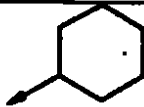
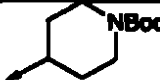
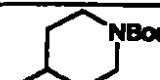
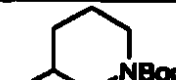
108

161

-97-

3A-4	2-clorofenilo	4-clorofenilo	H	H		400,0
3A-5	2-clorofenilo	4-clorofenilo	H	H		398,2
3A-6	2-clorofenilo	4-clorofenilo	H	H		412,3
3A-7	2,4-diclorofenilo	4-clorofenilo	H	H		420,0
3A-8	2,4-diclorofenilo	4-clorofenilo	H	H		434,1
3A-9	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		386,1
3A-10	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		412,4
3A-11	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		428,4
3A-12	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		438,1
3A-13	4-clorofenilo	2-fluorofenilo	H	H		396,4

162

3A-14	4-clorofenilo	2-fluorofenilo	H	H		410,5
3A-15	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		427,3
3A-16	2-clorofenilo	4-clorofenilo	H	H		427,3 (M+1 – Boc)
3A-17	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		527,1
3A-18	4-clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		513,1

El ejemplo 4 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es carbono, B es nitrógeno (derivados de Imidazol) y X es un enlace.

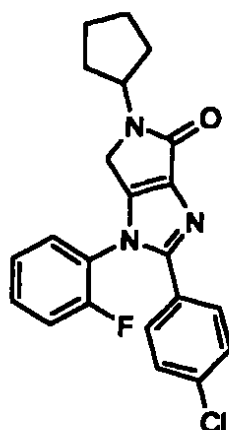
5

Ejemplo 4

Preparación de 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentil-1-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona (4A-1):

163

-99-



4A-1

Se agita una mezcla del ácido 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentilaminoetil-1-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico 1-5k (1,2 g, 2,59 mmol), EDC (994 mg, 5,18 mmol), HOAt (704 mg, 5,18 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,76 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) durante 17 horas a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción con solución de NaHCO_3 acuosa saturada y solución de NaCl acuosa saturada, se seca y se concentra a vacío. Se purifica el residuo bruto sobre gel de sílice SiO_2 empleando un gradiente de disolvente de EtOAc/hexanos al 30% a EtOAc/hexanos al 60% para dar el compuesto 4A-1 como un sólido blanco (752 mg, 73%): EM +APCI (M+1) 396,2; RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,61 – 7,59 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 6H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8 – 1,65 (m, 6H).

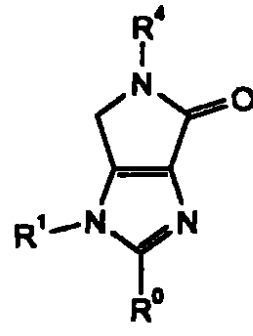
Los compuestos indicados en la tabla 4 siguiente se preparan empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 4A-1 empleando los materiales de partida apropiados que se encuentran comercialmente disponibles, se preparan empleando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, o se preparan

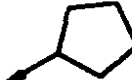
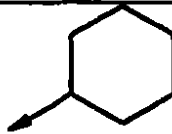
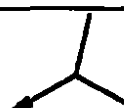
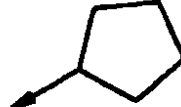
163
164

de forma análoga a rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Se aíslan los compuestos indicados a continuación inicialmente como su base libre y luego se transforman en su sal clorhidrato correspondiente antes de las pruebas *in vivo* (si se prueban *in vivo*).

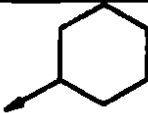
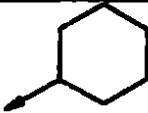
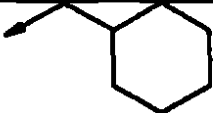
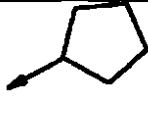
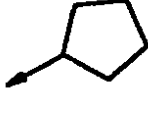
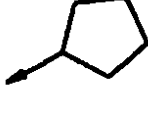
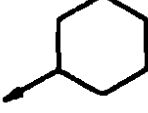
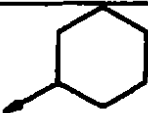
5

Tabla 4



Ejemplo nº	R ⁰	R ¹	R ⁴	EM + ES (M+1)
4A-2	4-clorofenilo	2,4-diclorofenilo		446,0
4A-3	4-clorofenilo	2,4-diclorofenilo		460,0
4A-4	4-clorofenilo	2,4-diclorofenilo	-CH ₂ CF ₃	460,0
4A-5	4-clorofenilo	2-clorofenilo		386,3
4A-6	4-clorofenilo	2-clorofenilo		412,2

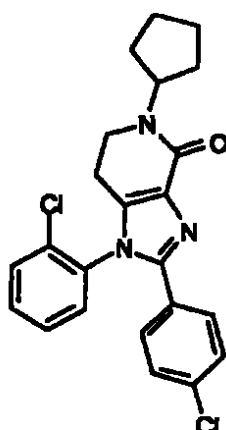
184
165

4A-7	4-clorofenilo	2-clorofenilo		428,0
4A-8	4-clorofenilo	2-fluorofenilo		410,2
4A-9	4-clorofenilo	2-fluorofenilo		424,3
4A-10	4-fluorofenilo	2-fluorofenilo		380,2
4A-11	4-fluorofenilo	2-clorofenilo		396,2
4A-12	2-clorofenilo	4-clorofenilo		412,2
4A-13	2-clorofenilo	4-clorofenilo		426,2
4A-14	2,4-diclorofenilo	4-clorofenilo		460,2

El ejemplo 5 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es carbono, B es nitrógeno y X es $-C(R^{2a})(R^{2b})-$.

Ejemplo 5

5 Preparación de 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-ciclopentil-1,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona (5A-1):



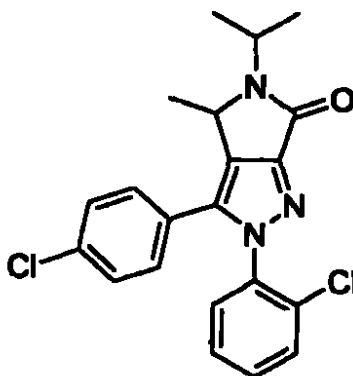
5A-1

- Se agita una mezcla del ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-5-(2-ciclopentilamino-etil)-1H-imidazol-4-carboxílico 1-5j (20 mg, 0,046 mmol), EDC (19 mg, 0,1 mmol), HOAt (13 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (14 μ l, 0,1 mmol) en
- 5 1,2-dicloroetano (20 ml) durante 17 horas a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se vuelve a extraer la solución de bicarbonato acuosa una vez con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secan y se concentran a vacío. Se disuelve el residuo en éter dietílico (1 ml) y se añaden varias gotas de HCl 4 M en dioxano.
- 10 Se decanta la solución orgánica y se añade más éter. Se agita la mezcla durante varios minutos y se decanta de nuevo el disolvente. Se seca el residuo a vacío para dar el producto deseado 5A-1 como un sólido incoloro: EM +APCI (M+1) 426,3; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H),
- 15 5,16 – 5,06 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,26 – 3,17 (m, 2H), 2,17 – 2,56 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,46 (m, 4H).

El ejemplo 6 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono, X es un enlace y R^{3a}, R^{3b} son hidrógeno, alquilo y arilquilo.

Ejemplo 6

5 Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-4,5-dihidro-2H-pirolo[3,4-c]pirazol-6-ona (6A-1)



6A-1

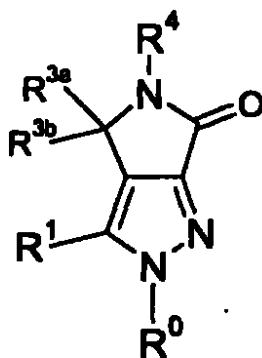
A una solución de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-dihidro-2H-pirolo[3,4-c]pirazol-6-ona 3A-1 (19 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 ml) a -78° C se añade LiHMDSI (55 µl, 0,055 mmol). Se forma una solución azul oscura. Se agita la mezcla de reacción durante 0,17 horas y luego se añade yodometano (4,4 µl, 0,07 mmol) gota a gota. Se agita la mezcla de reacción a -78° C durante 0,25 horas (hasta que se forma un color amarillo) y a temperatura ambiente durante dos horas, se desactiva con solución de NH₄Cl acuosa saturada y se extrae con EtOAc. Se lava la solución orgánica con solución de NaCl acuosa saturada, se seca y se concentra a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre placas chromatotron de 1 mm empleando solución de EtOAc/hexano 1:1 para dar el compuesto 6A-1 como un sólido

blanco (3,2 mg, 14%); +ES EM (M+1) 400,3; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,4 – 7,3 (m, 4H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,1 – 7,06 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 1,48 – 1,4 (m, 9H).

Se preparan los compuestos de la tabla 6 siguiente empleando 5 procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 6A-1 empleando los materiales de partida apropiados que están comercialmente disponibles, se preparan empleando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica o se preparan de forma análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

10

Tabla 6

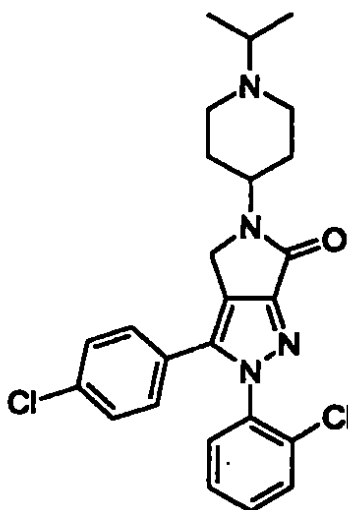


Ejemplo n°	R ⁰	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁴	EM +ES M + H
6A-2	2- clorofenilo	4- clorofenilo		H		476,3
6A-3	2- clorofenilo	4- clorofenilo				566,4

El ejemplo 7 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en los que A es nitrógeno, B es carbono, X es un enlace y R⁴ es pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo.

Ejemplo 7

5 Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]pirazol-6-ona (7A-1)



7A-1

Se agita una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-6-oxo-2,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico **3A-17** (80 mg, 0,152 mmol) en HCl conc./EtOH 1:5 (6 ml) a temperatura ambiente durante dos horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar un sólido blanco.

Se agita una mezcla de producto obtenido en la etapa precedente (30 mg, 0,065 mmol), 2-bromopropano (24 mg, 0,194 mmol), K₂CO₃ (45 mg, 0,323 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con H₂O y solución de NaCl acuosa

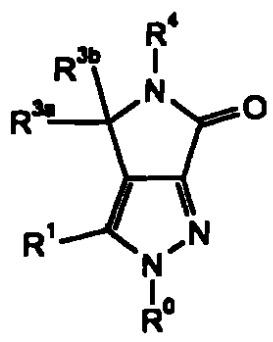
169
170

saturada, se seca y se concentra a vacío. Se destila azeotrópicamente el residuo bruto una vez con heptano para eliminar cualquier resto de DMF y se purifica mediante cromatografía en gel de SiO₂ empleando Et₂NH / EtOAc al 5% para dar un aceite. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,62 – 7,45 (m, 4H), 7,39 – 7,32 (d, 2H), 7,23 – 7,2 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 4H), 1,30 – 1,25 (m, 4H), 1,09 – 1,07 (d, 6H).

El producto de la reacción anterior se agita en HCl 4 M / dioxano (1 ml) durante 0,25 horas y se concentra a vacío para dar el compuesto 7A-1 como un sólido amorfo (2 mg, 6%).

Los compuestos de la tabla 7 siguiente se preparan empleando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 7A-1 empleando materiales de partida apropiados los cuales se encuentran comercialmente disponibles, se preparan empleando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, o se preparan de forma análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos citados a continuación se aíslan por lo general como la base libre y luego se transforman en sus sales clorhidrato correspondientes antes de las pruebas *in vivo* (si se prueban *in vivo*).

170
171

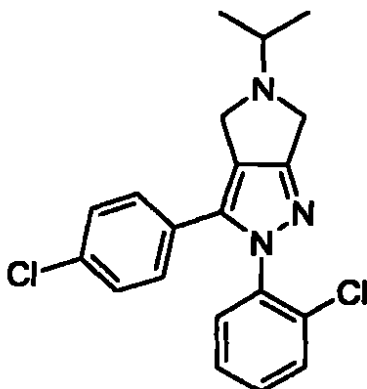


Ejemplo n°	R ⁰	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁴	EM +ES (M+H)
7A-2	4- clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		469,2
7A-3	4- clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		455,2
7A-4	4- clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		469,1
7A-5	4- clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		455,1
7A-6	4- clorofenilo	2-clorofenilo	H	H		455,3

El ejemplo 8 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención que presentan la fórmula (II) o (IV).

172

Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolol[3,4-c]pirazol (8A-1):



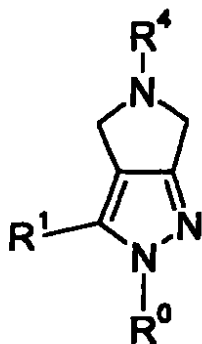
8A-1

Se agita una solución de 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5-
5 dihidro-2H-pirrolol[3,4-c]pirazol-6-ona 3A-1 (7 mg, 0,018 mmol) y BH₃ THF (166
ml, 166 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50° C durante 17
horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se
añade MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante dos
horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío. Se diluye
10 el residuo con HCl 4 M / dioxanos (1 ml) y se concentra a vacío. Se disuelve el
residuo en CH₂Cl₂ y se añaden hexanos para precipitar el compuesto 8A-1
como un sólido incoloro (2 mg, 27%): EM +APCI (M+H) 372,5; RMN ¹H
(CD₃OD): δ 7,59 – 7,43 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 2H),
3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 1,52 (d, 6H).

15 Los compuestos de la tabla 8 siguiente se preparan empleando
procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del
compuesto 8A-1 empleando materiales de partida apropiados los cuales se
encuentran comercialmente disponibles, se preparan empleando

preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, o se preparan de forma análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos citados a continuación se aíslan por lo general como la base libre y luego se transforman en sus sales clorhidrato correspondientes antes de las pruebas *in vivo* (si se prueban *in vivo*).

Tabla 8



Ejemplo nº	R ⁰	R ¹	R ⁴	EM (MH) ⁺
8A-2	4-clorofenilo	2-fluorofenilo		396,5
8A-3	2,4-diclorofenilo	4-clorofenilo		434,4

10

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención en la práctica de la misma se puede poner de manifiesto mediante la actividad en al menos uno

173
174

de los protocolos descritos a continuación. En los protocolos descritos a continuación se emplean los siguientes acrónimos.

- BSA – albúmina de suero bovino
- DMSO – dimetilsulfóxido
- 5 EDTA – ácido etilendiamintetracético
- PBS – solución salina tamponada con fosfato
- EGTA – ácido etilenglicol-bis(β -aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetracético
- GDP – guanosindifosfato
- sc – subcutáneo
- 10 po – oralmente
- ip – intraperitoneal
- icv – Intracerebroventricular
- iv – intravenosa
- [³H]SR141716A – clorhidrato de N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida marcado isotópicamente disponible por parte de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.
- [³H]CP-55940 – 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-ciclohexil]-fenol marcado isotópicamente disponible por parte de NEN Life Science Products, Boston, MA.
- 20 AM251 – N-(piperidin-1-il)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-yodofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida disponible por parte de Tocris™, Ellisville, MO.

Se prueban todos los compuestos citados en la sección de ejemplos anterior con el ensayo de unión al receptor CB-1 siguiente. Los compuestos proporcionaron un intervalo de actividades de unión de 0,6 nM – 2500 nM.

474
175

Aquellos compuestos que presentaban una actividad < 20 nM se probaron luego en el ensayo de unión de GTP γ [³⁵S] al CB-1 y en el ensayo de unión al CB-2 descritos más adelante en la sección de Ensayos de Unión Biológicos. Los compuestos seleccionados se ensayaron luego *in vivo* empleando uno o más de los ensayos funcionales descritos en la sección de Ensayos Funcionales Biológicos descrita a más adelante.

Ensayos biológicos in vitro

Roger G. Pertwee describen en "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medical Chemistry, 6, 635 – 664 (1999) y en el documento WO 92/02640 (solicitud de Estados Unidos nº 07/564.075 presentada el 8 de Agosto de 1990; incorporada al presente documento como referencia) sistemas de bioensayo para la determinación de las propiedades de unión a CB-1 y CB-2 y la actividad farmacológica de los ligandos del receptor cannabinoide.

Se diseñaron los siguientes ensayos para detectar compuestos que inhiben la unión del [³H]SR141718A (ligando del CB-1 marcado isotópicamente selectivo) y [³H]-5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi)propil]-ciclohexil]-fenol; (ligando CB-1/CB-2 marcado isotópicamente) a sus receptores receptivos.

Protocolo de unión al receptor CB-1 de rata

Se cortan cerebros PelFreeze (disponibles por parte de Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) y se colocan en tampón de preparación de tejido (HCl Tris 5 mM, pH = 7,4 y EDTA 2 mM), se politrona a alta velocidad y se mantiene en hielo durante 15 minutos. Se centrifuga luego el homogeneizado a 1.000 x g durante 5 minutos a 4° C. Se recupera el sobrenadante y se centrifuga a 100.000 x g durante 1 hora a 4° C. Se suspende nuevamente el agregado en 25 ml de TME (Tris 25 mM, pH = 7,4,

MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro empleado. Se realiza un ensayo de proteína y se añaden al ensayo 200 µl de tejido que totaliza 20 µg.

Se diluyen los compuestos de prueba en tampón de fármaco (BSA al 0,5%, DMSO al 10% y TME) y luego se añaden 25 µl a una placa de polipropileno de pocillo hondo. Se diluye [³H]SR141716A en un tampón ligando (BSA al 0,5% más TME) y se añaden 25 µl a la placa. Se emplea un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y luego se añaden a la placa 200 µl de tejido de cerebro de rata a la concentración apropiada. Se cubren las placas y se colocan en un incubador a 20° C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación se añaden 250 µl de tampón de parada (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Se cultivan luego las placas mediante un Skatron sobre filtros (filtermats GF/B) empapados previamente en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lava dos veces. Se secan los filtros durante la noche. Por la mañana los filtros se someten a conteo en un contador Wallac Betaplate™ (disponible por parte de PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Protocolo de unión al receptor CB-1 humano

Se cultivan células de riñón embrionicas humanas 293 (HEK 293) transfectadas con ADNc del receptor CB-1 (obtenido de Dr. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) en tampón de homogenización (EDTA 10 mM, EGTA 10 mM, bicarbonato de sodio 10 mM, inhibidores de proteasa; pH = 7,4), y se homogenizan con un homogenizador Dounce. El homogeneizado se centrifuga luego a 1.000 x g durante 5 minutos a 4° C. Se recoge el sobrenadante y se centrifuga a 25.000 x g durante 20 minutos a 4° C. Se suspende nuevamente el agregado en 10 ml de tampón de homogenización y

se recentrifuga a 25.000 x g durante 20 minutos a 4° C. Se suspende nuevamente el agregado final en 1 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH = 7,4) que contiene MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM). Se lleva a cabo un ensayo de proteína y se añaden al ensayo 200 µl de tejido que totalizan 20 µg.

- 5 Se diluyen los compuestos de prueba en tampón de fármaco (BSA al 0,5%, DMSO al 10% y TME) y se añaden luego 25 µl a una placa de polipropileno de pocillo hondo. Se diluye [³H]SR141716A en un tampón de ligando (BSA al 0,5% más TME) y se añaden 25 µl a la placa. Se cubren las placas y se colocan en una incubadora a 30° C durante 60 minutos. Al final del
- 10 periodo de incubación se añaden 250 µl de tampón de parada (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Se cultivan luego las placas mediante un Skatron sobre filtros (filtermats GF/B) empapados previamente en BSA (5 mg/ml) más TME. Se lava cada filtro dos veces. Se secan los filtros durante la noche. Por la mañana se someten los filtros a conteo en un contador Wallac Betaplate™
- 15 (disponible por parte de PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Protocolo de unión al receptor CB-2

- Se cultivan células de ovario K1 de hámster chino (CHO-K1) transfectadas con ADNc de CB-2 (obtenido de Dr. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) en tampón de preparación de tejido (tampón HCl Tris 5 mM
- 20 (pH = 7,4) que contiene EDTA 2 mM), se politra a alta velocidad y se mantiene en hielo durante 15 minutos. Se centrifuga luego el homogeneizado a 1.000 x g durante 5 minutos a 4° C. Se recoge el sobrenadante y se centrifuga a 100.000 x g durante 1 hora a 4° C. Se suspende nuevamente el agregado en 25 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH = 7,4) que contiene MgCl₂ 5 mM y

EDTA 1 mM) por cerebro empleado. Se realiza un ensayo de proteína y se añade al ensayo 200 μ l de tejido que totalizan 10 μ g.

Se diluyen los compuestos de prueba en tampón de fármaco (BSA al 0,5%, DMSO al 10% y TME al 80,5%) y se añaden 25 μ l a la placa de polipropileno de pocillo hondo. Se diluye [3 H] 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-ciclohexil]-fenol en un tampón de ligando (BSA al 0,5% y TME al 99,5%) y se añaden luego 25 μ l a cada pocillo a una concentración de 1 nM. Se emplea un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y se añaden a la placa 200 μ l del tejido a la concentración apropiada. Se cubren las placas en una incubadora a 30° C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación se añaden 250 μ l de tampón de parada (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Se cultivan luego las placas mediante un Skatron sobre filtros (filtermats GF/B) empapados previamente en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lava dos veces. Se secan los filtros durante la noche. Se someten luego los filtros a conteo en el contador Wallac Betaplate™.

Ensayo de unión de GTP γ [35 S] al CB-1

Se preparan membranas de células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el ADNc del receptor CB-1 humano. Se preparan las membranas a partir de células tal como describe Bass y col., en "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists", Molecular Pharmacology, 50, 709 – 715 (1996). Los ensayos de unión del GTP γ [35 S] se llevaron a cabo en formato de FlashPlate™ de 96 pocillos por duplicado empleando GTP γ [35 S] 100 pM y 10 μ g de membrana por pocillo en tampón de ensayo compuesto por HCl tris 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 3 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, EGTA 20 mM,

NaCl 100 mM, GDP 30 μ M, albúmina de suero bovino al 0,1% y los siguientes inhibidores de proteasa: bacitracina 100 μ g/ml, benzamidina 100 μ g/ml, aprotinina 5 μ g/ml, leupeptina 5 μ g/ml. Se incubó luego la mezcla de ensayo con concentraciones crecientes de antagonista (de 10^{-10} M a 10^{-5} M) durante 5 10 minutos y se expone al agonista cannabinoide 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)-ciclohexil]-fenol (10 μ M). Los ensayos se llevaron a cabo a 30° C durante 1 hora. Se centrifugaron los FlashPlates™ a 2.000 x g durante 10 minutos. Se cuantifica luego la estimulación de la unión de GTPy [³⁶S] empleando un Wallac Microbeta. Los cálculos de CE₅₀ se hicieron 10 empleando Prism™ de Graphpad.

Se midió el agonismo inverso en ausencia de agonista.

Protocolo de ensayo funcional basado en FLIPR en CB-1

Se emplean para este ensayo células CHO-K1 cotransfectadas con ADNc del receptor CB-1 humano (obtenido de Dr. Debra Kendall, Universidad 15 de Connecticut) y la proteína G promiscua G16. Se colocan 48 horas antes las células a 12.500 células por pocillo en placas de ensayo transparentes negras de 384 pocillos recubiertos con colágeno. Se incubaron las células durante una hora con Fluo-4 AM 4 μ M (Molecular Probes) en DMEM (Gibco) que contenía probenidida 2,5 mM y ácido plurónico (0,04%). Se lavaron luego las placas 3 20 veces con solución salina tamponada con HEPES (que contenía probenidida; 2,5 mM) para eliminar el exceso de tinte. Después de 20 minutos se añaden las placas al FLIPR de forma individual y se registran de forma continua los niveles de fluorescencia durante un periodo de 80 segundos. Se realizaron de forma simultánea adiciones de compuesto a todos los 384 pocillos tras 20 25 segundos de línea base. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado y se

179
180

generaron curvas de respuesta a la concentración de 6 puntos. A continuación se expusieron los compuestos antagonistas a WIN 55.212-2 (agonista) 3 μ M. Se analizaron los datos empleando Graph Pad Prism.

Detección de agonistas inversos

- 5 Se emplea el siguiente protocolo de ensayo de AMP cíclica que utiliza células Intactas para determinar la actividad de agonistas inversos.

Se colocan las células en una placa de 96 pocillos a una densidad de 10.000 a 14.000 células por pocillo a una concentración de 100 μ l por pocillo. Se incuban las placas durante 24 horas en una incubadora a 37° C. Se elimina el medio y se añade suero sin medio (100 μ l). Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37° C.

- Se añade medio libre de suero que contiene IBMX 1 mM a cada pocillo seguido de 10 μ l de compuesto de prueba (solución madre 1:10 (compuesto a 25 mM en DMSO) en DMSO al 50% / PBS) diluido 10 veces en PBS con BSA al 0,1%. Tras incubación durante 20 minutos a 37° C, se añade Forskolin 2 μ M y se incuba luego durante 20 minutos más a 37° C. Se elimina el medio, se añaden 100 μ l de HCl 0,01 N y luego se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente. El lisado celular (75 μ l) junto con 25 μ l de tampón de ensayo (suministrado en el kit de ensayo de AMPc FlashPlate™ disponible por parte de NEN Life Science Products, Boston, MA) en un FlashPlate. Los patrones de AMPc y el trazador de AMPc se añaden siguiendo el protocolo del kit. Se incuba luego el flashplate durante 18 horas a 4° C. El contenido de los pocillos se aspira y se somete a conteo en un contador de centelleo.

Ensayos biológicos *in vivo*

Se ha mostrado que los agonistas cannabinoides tales como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol afectan a cuatro comportamientos
5 característicos en ratones, conocidos de forma colectiva como la Tetrada. Se puede ver una descripción de estos comportamientos en "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice", J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 219 - 227 (1994) de Smith, P.B. y col., y en "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats, Eur. J. Pharmacol.",
10 276(1-2), 49 - 54 (1995) de Wiley, J., y col. La reversión de estas actividades en ensayos de actividad locomotora, catalepsia, hipotermia y placa caliente descritos a continuación proporcionan un seguimiento *in vivo* de la actividad de los antagonistas del CB-1.

Todos los datos se presentan como reversión en % respecto del
15 agonista solo empleando la siguiente fórmula: $(5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol / agonista - vehiculo / agonista) / (vehiculo / vehiculo - vehiculo / agonista)$. Los números negativos indican una potenciación de la actividad agonista o de la actividad no antagonista. Los números positivos indican una reversión de la actividad para esa prueba
20 particular.

Actividad locomotora

Se tratan previamente ratones ICR machos (n = 6) (17 - 19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) con compuesto de prueba (sc, po, ip o icv). Quince minutos después se exponen los ratones a 5-(1,1-dimetil-heptil)-
25 2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc). Veinticinco minutos

después tras la inyección de agonista, se colocan los ratones en jaulas acrílicas transparentes (431,8 cm x 20,9 cm x 20,3 cm) que contienen raspaduras de madera limpias. Se deja que los individuos exploren los alrededores durante un total de aproximadamente 5 minutos y se registra la actividad mediante detectores de movimiento por infrarrojo (disponibles por parte de Coulbourn Instruments™, Allentown, PA) que se colocaron en lo alto de las jaulas. Se recogen los datos informáticamente y se expresan como "unidades de movimiento".

Catalepsia

10 Se tratan previamente ratones ICR machos (n = 6) (de 17 – 19 g, tras recepción) con compuesto de prueba (sc, po, ip o icv). Quince minutos después se exponen los ratones a 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc). Noventa minutos después de la inyección se colocan los ratones en un anillo de acero de 6,5 cm conectado con un anillo en posición vertical a una altura de aproximadamente 30,48cm. El anillo se monta en una orientación horizontal y el ratón se suspende en el hueco del anillo con las patas anteriores y posteriores agarradas al perímetro. Se registra la duración en la que el ratón permanezca completamente inmóvil (excepto por los movimientos respiratorios) durante un periodo de 3 minutos.

20 Se presentaron los datos como una proporción de la inmovilidad en porcentaje. Se calculó la proporción dividiendo el número de segundos que el ratón permanece inmóvil por el tiempo total de periodo de observación y multiplicando el resultado por 100. Se calcula entonces una reversión en porcentaje debida al agonista.

25

Hipotermia

Se tratan previamente ratones ICR machos (n = 5) (17 – 19 g, tras recepción) con compuestos de prueba (sc, po, ip o icv). Quince minutos después se exponen los ratones al agonista cannabinoide 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc). Sesenta y cinco minutos tras la inyección de agonista se toman las temperaturas corporales en el recto. Esto se realizó mediante la inserción de una sonda termostática pequeña de aproximadamente 2 – 2,5 cm en el recto. Se registraron las temperaturas hasta décimas de grado.

Placa caliente

Se tratan previamente ratones ICR machos (n = 7) (17 – 19 g, tras recepción) con compuestos de prueba (sc, po, ip o iv). Quince minutos después se exponen los ratones a un agonista cannabinoide 5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-fenol (sc). Cuarenta y cinco minutos después se prueba en cada ratón la reversión de la analgesia empleando un medidor de placa caliente convencional (Columbus Instruments). La placa caliente era de 25,4cm x 25,4cm x 1,9cm con una pared acrílica transparente que la rodeaba. Se registra la latencia a pataleo, golpeo o temblores en pata posterior o los saltos desde la plataforma a la décima de segundo más próxima. El cronómetro se activó por el experimentador y cada prueba tenía una pausa de 40 segundos. Los datos se presentaron como reversión en porcentaje de la analgesia inducida por el agonista.

Ingestión de alimentos

Se emplea el siguiente estudio para evaluar la eficacia de los compuestos de prueba en la inhibición de ingestión de alimentos en ratas Sprague-Dawley tras una noche en ayunas.

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Las ratas se alojaron individualmente y se alimentaron con pienso en polvo. Se mantuvieron en ciclos de luz / oscuridad de 12 horas y recibieron alimentos y agua a voluntad. Los animales se
5 aclimataron al animalario durante un periodo de una semana antes de llevar a cabo los experimentos. Los experimentos se realizaron durante la parte de luz del ciclo.

Para realizar el estudio de eficacia de ingestión de alimento se transfirieron las ratas a jaulas de experimentación individuales sin alimento la
10 tarde anterior al experimento y se dejaron en ayunas durante la noche. Tras la noche en ayunas las ratas se dosificaron a la mañana siguiente con vehículo o compuesto de prueba. Se dosifica un antagonista conocido (3 mg/kg) como un control positivo, y un grupo de control recibió vehículo solo (sin compuesto). Los compuestos de prueba se dosificaron a intervalos de entre 0,1 y 100 mg/kg
15 dependiendo del compuesto. El vehículo patrón fue metilcelulosa en agua al 0,5% (en relación peso/volumen) y la ruta convencional de administración fue oral. No obstante, se emplearon diferentes vehículos y rutas de administración para acomodar diversos compuestos cuando se requiriera. Se proporciona alimentos a las ratas durante 30 minutos después de la dosificación y se
20 accionó el sistema para proporcionar alimentos automatizado Oxyman (Columbus Instruments, Columbus Ohio). Se registra la ingestión de alimento individualmente por parte de las ratas de forma continua a intervalos de 10 minutos durante un periodo de dos horas. Cuando se requería, se registraba la ingestión de alimentos manualmente empleando una escala electrónica; el
25 alimento se pesaba cada 30 minutos después de proporcionar el alimento

hasta las cuatro horas después de haber proporcionado el alimento. La eficacia del compuesto se determina mediante la comparación de patrón de ingestión de alimentos de las ratas tratadas con compuesto a vehículo y el control positivo estándar.

5

Ingestión de alcohol

El siguiente protocolo evalúa los efectos de la ingestión de alcohol en ratas hembras (P) con preferencia por el alcohol (criadas en la Universidad de Indiana) con un extenso historial bebedor. Las siguientes referencias proporcionan descripciones detalladas de ratas P: "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" en Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (ediciones McClearn C.E., Deltrich R.A. y Erwin V. G.), Research Monograph 6, 171 - 192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD, de Li, T-K y col.; "New strains of rats with alcohol preferente and nonpreference", Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, Nueva York, 537 - 544 (1977) de Lumeng, L., y col.; y "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats", Pharmacol. Biochem Behav., 16, 125 - 130 (1982) de Lumeng, L. y col.

Se deja a las ratas hembra 2 horas de acceso a alcohol (10% en relación volumen / volumen y agua, elección de dos botellas) diarias al comienzo del ciclo de oscuridad. Las ratas se mantienen en un ciclo Inverso para facilitar las interacciones del experimentador. Inicialmente los animales fueron asignados a cuatro grupos equitativos para la ingestión de alcohol: grupo 1 - vehículo (n = 8); grupo 2 - control positivo (por ejemplo, 5,6 mg/kg de AM 251; n = 8); grupo 3 - compuesto de prueba en dosis baja (n = 8); y grupo 4 - dosis alta del compuesto de prueba (n = 8). Los compuestos de prueba se

mezclaron por lo general en un vehículo de un 30% (en relación peso / volumen) de β -ciclodextrina en agua destilada a un volumen de 1 – 2 ml/kg. Se administra a todos los grupos inyecciones de vehículo en los dos primeros días del experimento. Esto fue seguido de dos días de inyecciones de fármaco (a los grupos que procediese) y un día final de inyecciones de vehículo. En los días que de inyección de fármaco se administraron fármacos por vía sc 30 minutos antes de un periodo de acceso al alcohol de dos horas. Se mide la ingestión de alcohol para todos los animales durante el periodo de prueba y se realiza una comparación entre los animales tratados con fármaco y los tratados con vehículo para determinar los efectos de los compuestos sobre el comportamiento de toma de alcohol.

Se realizaron estudios de toma de alcohol adicionales empleando ratones C57Bl/6 hembras (Charles River). Varios estudios mostraron que esta raza de ratones consumen fácilmente alcohol con poca a ninguna manipulación ("Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175 – 183, 1999, de Middaugh y col.; "Alcohol consumption by C57BL/6, BALA/c and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47, 375 – 378, 1994, de Le y col.)

Para estos propósitos, tras la recepción, los ratones (17 – 19 g) se alojaron individualmente y se les dio acceso ilimitado a pienso de rata en polvo, agua y una solución al 10% (en relación peso / volumen) de alcohol. Tras 2 – 3 semanas de acceso ilimitado, se restringe el agua durante 20 horas y se restringe el alcohol a sólo dos horas de acceso diario. Esto se realiza de forma

que el periodo de acceso fuese las últimas dos horas del periodo oscuro del ciclo de luz.

Una vez estabilizado el comportamiento de toma de alcohol, comienza la prueba. Se consideró a los ratones estables cuando el consumo de alcohol medio durante 3 días era de $\pm 20\%$ de la media del conjunto de los 3 días. El día 1 de la prueba consistió en que todos los ratones recibían inyección vehículo (sc o ip). De treinta a 120 minutos tras la inyección se dio acceso a alcohol y agua. Se calculó el consumo de alcohol para ese día (g/kg) y se asignaron los grupos (n = 7 – 10) de forma que todos los grupos presentaran ingestiones de alcohol equivalentes. En los días 2 y 3 se inyectó a los ratones vehículo o fármaco y se siguió el mismo protocolo que el día anterior. El día 4 fue de descanso y no se administraron inyecciones. Se analizaron los datos empleando medidas repetidas por ANOVA. Se compararon los cambios en el consumo de agua o alcohol respecto del vehículo para cada día de prueba. Los resultados positivos se interpretarían como un compuesto que era capaz de reducir de forma significativa el consumo de alcohol mientras que no afectaba al de agua.

Consumo de oxígeno

Procedimientos:

Se mide el consumo de oxígeno corporal total empleando un calorímetro indirecto (Oxymax de Columbus Instruments, Columbus, OH) en ratas Sprague Dawley macho (si se emplease otra raza de rata o ratas hembras, se especifica). Se colocan las ratas (300 – 380 g de peso corporal) en las cámaras del calorímetro y se colocan las cámaras en controladores de actividad. Estos estudios se llevaron a cabo durante el ciclo de luz. Antes de la

medida de consumo de oxígeno se alimentaron las ratas con pienso estándar a voluntad. Durante la medida del consumo de oxígeno no había alimento disponible. Se midieron el consumo de oxígeno basal previo a la dosis y la actividad ambulatoria cada 10 minutos durante 2,5 a 3 horas. Al final del periodo de predosificación basal las cámaras se abrieron y se administró a los animales una dosis única de compuesto (el intervalo de dosis usual es de 0,001 a 10 mg/kg) por vía oral (u otra ruta de administración que se especifique, es decir s.c., i.p., i.v.). Se preparan los fármacos en metilcelulosa, agua u otro vehículo especificado (ejemplos incluyen PEG400, beta-ciclo dextrano al 30% y propileglicol). Se miden el consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria cada 10 minutos durante 1-6 horas más después de la dosificación.

El software del calorímetro Oxymax calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) en base al caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en contenido de oxígeno en los puntos de entrada y salida. Los controladores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja espaciados a una distancia de 2,54cm de cada eje, se registra actividad ambulatoria cuando dos haces consecutivos se interrumpen y los resultados se registran como conteos.

El consumo de oxígeno en reposo, previo y posterior a la dosificación, se calcula mediante el promedio de los valores de consumo de O₂ de 10 minutos, excluyendo los periodos de gran actividad ambulatoria (conteo de actividad ambulatoria > 100) y excluyendo los primeros 5 valores del periodo previo a la dosis y el primer valor del periodo de posterior a la dosis. El cambio en el consumo de oxígeno se da como un porcentaje y se calcula dividiendo el consumo de oxígeno en reposo tras la dosificación por el consumo de oxígeno

previo a la dosis * 100. Los experimentos se llevan a cabo típicamente con n = 4 – 6 ratas y los resultados se proporcionan como media $\pm$ ETM.

Interpretación:

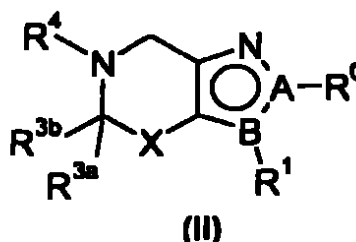
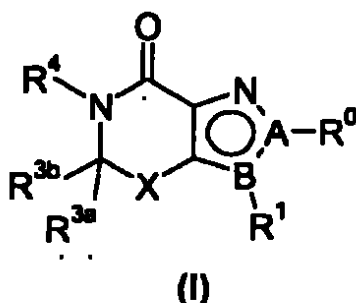
Un aumento en el consumo de oxígeno de > 10% se considera como un resultado positivo. Históricamente, las ratas tratadas con vehículo no presentan cambio en el consumo de oxígeno respecto del basal previo a la dosis.

Hablando descrito como antecede la presente invención se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula (I) o (II)



en las que

A es nitrógeno y B es carbono, o A es carbono y B es nitrógeno;

10

R⁰ es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

15

R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -CH=CH-R^{1a}, o -CH₂CH₂-R^{1a}, en las que R^{1a} es hidrógeno o un resto químico seleccionado entre alquilo (C₁-C₈), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, arilo, heteroarilo, en los que el resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 X es un enlace o -C(R^{2a})(R^{2b}), en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con

halo; R^{3a} y R^{3b} son cada uno Independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo; y

R^4 es un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o
5 totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, heteroarilalquilo (C_1-C_3), lactona de 5 a 6 miembros, lactama de 5 a 6 miembros, y un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde el mencionado resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del
10 mencionado compuesto o de dicha sal, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto, la mencionada sal o el mencionado profármaco.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 es un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo
15 (C_1-C_4), anillo(s) carbocíclico(s) parcial o totalmente saturado(s) de 3 a 8 miembros, y heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, donde el mencionado resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato
20 del mencionado compuesto o la mencionada sal.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^4 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido con halo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-1-ilo;

192

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o la mencionada sal.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que A es
5 nitrógeno y B es carbono;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o la mencionada sal.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que A es
10 carbono y B es nitrógeno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o la mencionada sal.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en el que X es un
15 enlace;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o la mencionada sal.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en el que X es –
20 $C(R^{2a})(R^{2b})$;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o la mencionada sal.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones
25 precedentes, en el que R^0 y R^1 son cada uno independientemente un fenilo

sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquillo (C₁-C₄) sustituido con halo y clano;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato
5 del mencionado compuesto o la mencionada sal.

9. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o un solvato o hidrato del mencionado o compuesto o la mencionada sal; y (2) un excipiente,
10 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9. que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional.

15 11. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por un antagonista del receptor cannabinoide en animales, que comprende la etapa de administración a un animal en necesidad del mencionado tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o de la mencionada sal.

12. Un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno modulado por un antagonista del receptor cannabinoide en animales,
25 que comprende la etapa de administración a un animal en necesidad del

mencionado tratamiento de dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden

(i) Una primera composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato del mencionado compuesto o de la mencionada sal, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

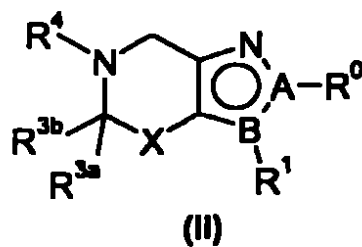
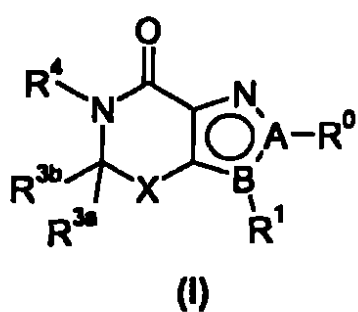
(ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por un antagonista del receptor cannabinoide.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I) y (II) que actúan como ligandos del receptor cannabinoide y sus usos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la mediación de receptores

5 cannabinoide en animales.



195
196

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
Gran Bretaña

Fecha de expedición: 15.03.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: 25541/700120
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001482
Fecha de presentación internacional: 20.04.2004
Fecha de prioridad: 23.04.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

197

197

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Schlemmer, M-C.

Tel: + 49 89 2399-8082

✓

199
198

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: 25541/700120
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001482
Fecha de presentación internacional: 20.04.2004
Fecha de prioridad: 23.04.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 487/04, C07D 471/04, A61K 31/437, A61K 31/4162, A61K 31/4188, A61 P3/04
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 09.07.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 15.03.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Herz, C

Tel: + 49 89 2399-8275

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☒ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 11-12

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 11-12 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

- La lista en papel ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

207
202

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-10, 13
	No:	Reivindicaciones 1-57
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-10, 13
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-10, 13
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

202
203

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL - HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001482**

1. Las reivindicaciones 11 y 12 están dirigidas a un método terapéutico dirigidos a humanos. Bajo los términos de la Regla 67.1 (iv) del PCT, la Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional no requiere que se lleve a cabo un examen en tales reivindicaciones.

2. Debido a la presencia invariable de núcleo triaza en las reivindicaciones y un grupo (het)aril en la posición 2, el compuesto reivindicado es considerado novedoso vis-à-vis el estado de la técnica está representado por los citados documentos en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISER).

Considerando este estado de la técnica como se refiere en el documento D1: EXP.OPIN INVEST DRUGS, vol. 9, No. 7,2000, Páginas 1553-1571, un nivel inventivo puede ser conocido más adelante, por los compuestos reivindicados, la fusión de un radical piperidina o un radical pirrodilina a el anillo diazina constituye una estructura substancialmente diferente que no puede ser obvia por una persona versada en el arte.

PATENT COOPERATION TREATY

203
204

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To: LUMB. J., Trevor c/o Simpson, Alison Urquhart-Dykes & Lord 30 Welbeck Street London W1G 8ER GRANDE BRETAGNE		Date of mailing (day/month/year) 15.03.2005	
Applicant's or agent's file reference 25541/700120		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB2004/001482	International filing date (day/month/year) 20.04.2004	Priority date (day/month/year) 23.04.2003	
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, the translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Schlemmer, M-C Tel. +49 89 2399-8082	
---	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 25541/700120	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/418	
International application No. PCT/IB2004/001482	International filing date (day/month/year) 20.04.2004	Priority date (day/month/year) 23.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487D4, C07D471D4, A61K31A37, A61K31A162, A61K31A188, A61P3D4		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 09.07.2004	Date of completion of this report 15.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523659 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Herz, C Telephone No. +49 89 2399-8275 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/001482

205
206

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-98 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/001482

206
207

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☒ the entire international application,

☒ claims Nos. 11,12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11,12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

207
208

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/001482

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10,13
	No: Claims	1-57
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10,13
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10,13
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

208
209

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/001482

1. Claims 11 and 12 are directed to a therapeutical method performed on humans. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination on such claim.

2. Due to the invariable presence of the claimed triaza core and a (het)aryl group in the 2-position the compounds claimed are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER).

With regard to this state of the art as referred to in D1: EXP. OPIN. INVEST. DRUGS, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, an inventive step can be acknowledged since, for the compounds claimed, the fusion of a piperidine or pyrrolidine moiety to the diazine ring constitutes a substantial structural difference not being obvious to a person skilled in the art.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/001482

210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/437 A61K31/4162 A61K31/4188
A61P3/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	SU 1 069 387 A (INST FIZ ORCH KHIM UGLEKHIMII) 30 November 1985 (1985-11-30) the whole document	1-13
A	US 4 490 541 A (H. EILINGSFELD, K.-H. ETZBACH) 25 December 1984 (1984-12-25) claims 1-3	1-13
A	US 3 526 633 A (S. M. GADEKAR ET AL..) 1 September 1970 (1970-09-01) claims 1,2	1-13
A	EXP. OPIN. INVEST. DRUGS, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, XP009024282 cited in the application figure 2	1-13
	-/-	

☒ 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 citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2004

Date of mailing of the international search report

11/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
Pl [B2004/001482

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/46267 A (NOVO NORDISK A/S) 16 September 1999 (1999-09-16) claims 1-109 -----	1-13
A	WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 16 August 2001 (2001-08-16) the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/001482

211

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
SU 1069387	A	30-11-1985	SU 1069387 A1	30-11-1985
US 4490541	A	25-12-1984	DE 3204713 A1	18-08-1983
			DE 3368262 D1	22-01-1987
			EP 0086389 A2	24-08-1983
			JP 58144387 A	27-08-1983
US 3526633	A	01-09-1970	NONE	
WO 9946267	A	16-09-1999	AU 2713599 A	27-09-1999
			AU 2713999 A	27-09-1999
			BR 9908723 A	21-11-2000
			BR 9908726 A	21-11-2000
			CA 2323472 A1	16-09-1999
			CA 2323493 A1	16-09-1999
			CN 1300279 T	20-06-2001
			CN 1300291 T	20-06-2001
			WO 9946267 A1	16-09-1999
			WO 9946237 A1	16-09-1999
			EP 1080095 A1	07-03-2001
			EP 1080068 A1	07-03-2001
			HU 0102612 A2	28-11-2001
			HU 0104984 A2	29-04-2002
			JP 2004500308 T	08-01-2004
			JP 2002506072 T	26-02-2002
			NO 20004526 A	08-11-2000
			NO 20004527 A	07-11-2000
			PL 342816 A1	02-07-2001
			PL 342851 A1	16-07-2001
			US 2003069267 A1	10-04-2003
			US 6262044 B1	17-07-2001
			US 6410586 B1	25-06-2002
			ZA 9902036 A	01-10-1999
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A	20-08-2001
			CA 2399791 A1	16-08-2001
			EP 1254115 A2	06-11-2002
			JP 2004502642 T	29-01-2004
			WO 0158869 A2	16-08-2001
			US 2002119972 A1	29-08-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i>	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(X)
- Descripción de la invención.		()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA (X)	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.		(X)	()
- 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:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

213

Folio 212

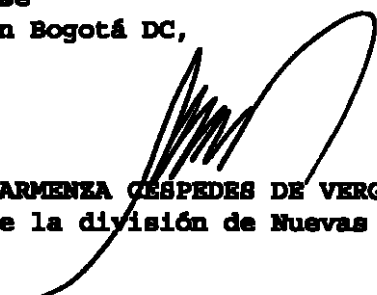
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	05 106975
	Solicitud internacional	IB2004/001482
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	164
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11