

G.F



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05 - 124315

TITULO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES Y USOS DE LOS
MISMOS

S LICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

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

APODERADO CARLOS R. OLARTE

B GOTÁ Diciembre 7 de 2005

P

S S

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-01-2006

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 ANacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSELugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de America

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre CARLOS R. OLARTEDirección Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A 37 Piso 10Teléfono 601-7700 Fax 601 7799E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74 295INVENTOR (ES)
(72)Nombre (1) PHILIP A. CARPINO (2) SUBAS SAKYADirección (1 Y 2) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U ANacionalidad o Domicilio (1) ESTADOUNIDENSE (2) NEPALES

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/001888Fecha Junio 3, 2004Publicación Internacional No WO 2004/108728Fecha Diciembre 16, 2004

4

Título (54) LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES Y USOS DE LOS
MISMOSClasificación Internacional (51) C07D 487/04, 519/00, A61K 31/4985, A61P
25/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 9 2003

(31) Número de Solicitud

60/476,942

5

Comprobante de pago No 91,493Fecha Noviembre 30, 2005

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

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

☒

Poderes si fuere el caso

☒

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

7
3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion: 05124315 00000000 Folios: 235
Fecha (CUB): 2005-12-07 16:30:41
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE APROX 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 91 493
FECHA NOVIEMBRE 30 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISBER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370496	30/11/2005	2,982,000

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443 000 00
		TOTAL	\$ 443,000

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

~~8~~
4

PFIZER PRODUCTS INC

CERTIFICACION NOTARIAL

**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**

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- Notario Publico del Circuito de...
 Bogotá, Cundinamarca, Colombia
 2003
 ... Rojas de Urueta
 NOTARIA VETIGOSIETE

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

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

pia Archivo para
 Marlen Neira e
 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 Raisbeck 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

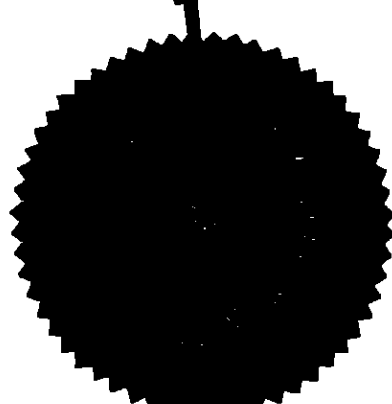
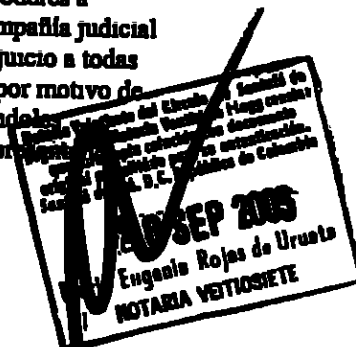
Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J Ian Raisbeck 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 por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente 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

6

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
suscribir el poder y que ésta es legítima.

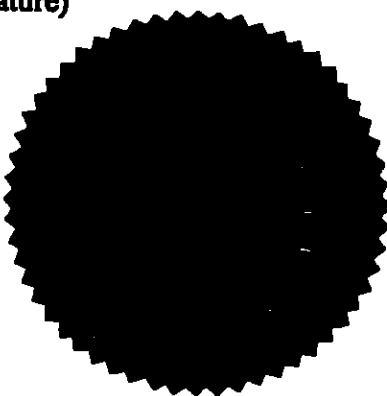
5 El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s)

NOTARY PUBLIC (Signature)

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham 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

Certified/Attesté
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. Bawden



A handwritten signature, likely of R. Bawden, consisting of a stylized 'R' followed by a flourish.

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

2X
7

CESION

Por contraprestacion 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 CANNABINOIDES Y SUS 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 A. Carpino, 26 de septiembre de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma Philip A CARPINO

(Fdo) Subas SAKYA, 23 de septiembre de 2005 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma Subas SAKYA

~~2~~

8

Por el presente certifico que este es el documento original

(Fdo) Sami Swadek 6/oct/05

Suscrito y jurado ante mí, el 6 de octubre 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 Pais 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 Publico 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 7 de octubre de 2005**
- 7 Por parte del Secretario del Distrito de Columbia**
- 8 Bajo el Número 148004**
- 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

ALBERT L THEMES, PUBLIC IN AND FOR THE

4 bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

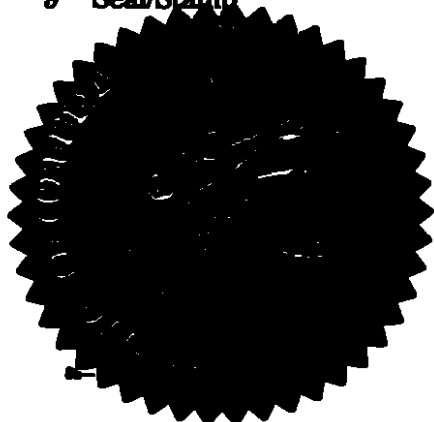
5 at Washington, D C

6 the 7 OCTOBER 2005
day of

7 by Secretary of the District of Columbia

8 No 148004

9 Seal/Stamp



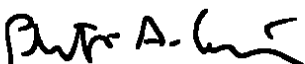
10 Signature

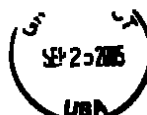
Albert L. Themes

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 A CARPINO




Place date and signature Subas SAKYA



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK 40605

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
6 day of *OCT 2007*, a Notary Public
in and for the *State of Maryland*

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires *6/14, 2009*

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 December 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/108728 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 487/04,
519/00, A61K 31/4985 A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/001888

(22) International Filing Date: 3 June 2004 (03.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60476,942 9 June 2003 (09.06.2003) US

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

(72) Inventors, and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CARPINO, Philip,
A. [US/US] Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SAKYA,
Subas [US/US] Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agent FULLER, Grover F., Jr., Pfizer Inc P.O. Box
1027 St. Louis, MO 63006 (US).

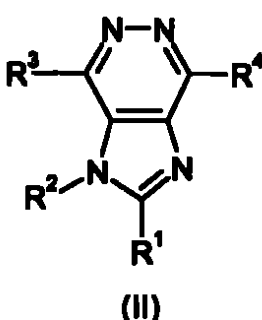
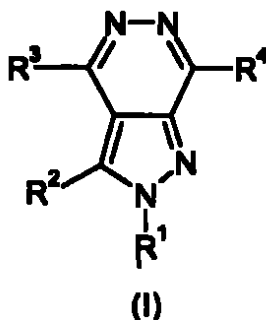
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC,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

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

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
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) or (II) that
act as cannabinoid receptor ligands and their uses in
the treatment of diseases linked to the mediation of the
cannabinoid receptors in animals are described herein.

CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to substituted pyrazolopyridazine and imidazopyridazine 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 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 Health and Human Services. NIH publication no. 98-4083 (1998).

20

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 (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).

25

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.

35

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); Simiand J. *et al*, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmoset," 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).

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

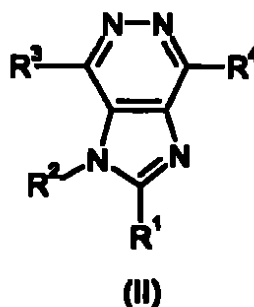
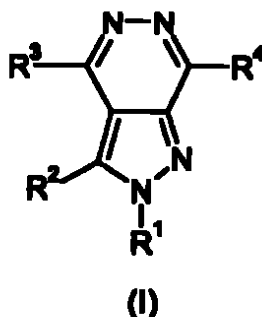
In addition to obesity, there also exists an unmet need for treatment of alcohol abuse. Alcoholism affects approximately 10.9 million men and 4.4 million women in the United States. Approximately 100,000 deaths per year have been attributed to alcohol abuse or dependence. Health risks associated with alcoholism include

Impaired motor control and decision making cancer liver disease birth defects, heart disease drug/drug interactions pancreatitis and interpersonal problems. Studies have 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. 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.

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

R¹ is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl (preferably R¹ 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 R¹ is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl or 2,4-difluorophenyl).

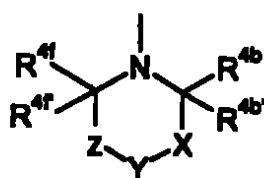
R² is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl (preferably R² is a substituted phenyl more preferably a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halo

(preferably chloro or fluoro) (C₁-C₄)alkoxy (C₁-C₄)alkyl halo-substituted (C₁-C₄)alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl) and cyano most preferably R² is 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl)

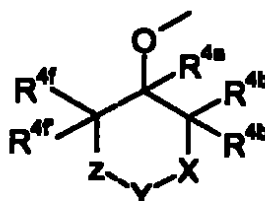
R³ is hydrogen (C₁-C₄)alkyl halo-substituted (C₁-C₄)alkyl or aryl

5 R⁴ is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



IA



IB

where R^{4a} is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl

10 R^{4b} and R^{4b'} are each independently hydrogen cyano hydroxy amino, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- ((C₁-C₄)alkyl)₂amino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

15 or either R^{4b} or R^{4b'} taken together with R^{4a} R^{4c} R^{4f} or R^{4f'} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge

20 X is a bond -CH₂CH₂- or -C(R^{4c})(R^{4c'})- where R^{4c} and R^{4c'} are each independently hydrogen cyano, hydroxy amino H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- di(C₁-C₄)alkylamino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

25

or either R^{4e} or R^{4c} taken together with R^{4a} , R^{4b} , R^{4d} or R^{4f} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

Y is oxygen, sulfur, $-C(O)-$ or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6) alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6) cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4e'}$ where $R^{4e'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_1-C_3) alkylsulfonyl-, (C_1-C_3) alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6) alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4a})(R^{4a'})-$ where R^{4a} and $R^{4a'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6) alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6) cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

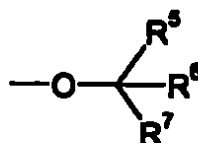
or either R^{4a} or $R^{4a'}$ taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge, and

15

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen cyano hydroxy amino $H_2NC(O)^-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- di(C₁-C₄)alkylamino- (C₂-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge

(ii) a group having Formula (IC)



IC

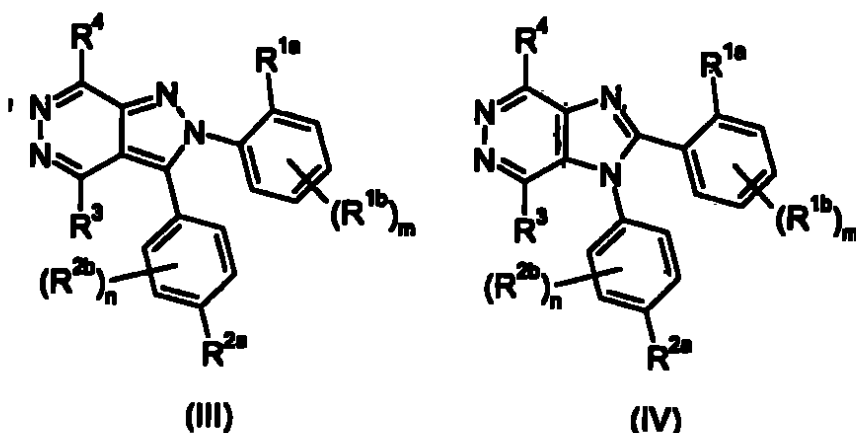
where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl and R^7 is an optionally substituted (C₁-C₄)alkyl- or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen sulfur or nitrogen

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone 4-6 membered lactam or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen sulfur or nitrogen where said lactone said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents, or

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl aryl(C₁-C₄)alkyl a partially or fully saturated (C₂-C₆)cycloalkyl hydroxy(C₁-C₆)alkyl (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₆)alkyl heteroaryl(C₁-C₃)alkyl and a fully or partially saturated heterocycle where said 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 another embodiment of the present invention, compounds of Formula (III) or (IV) are provided



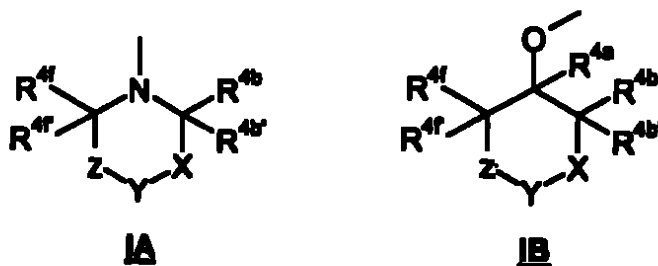
5 wherein

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} and R^{2b} are each independently halo, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl or cyano

n and m are each independently 0, 1 or 2

R^3 is hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl or aryl and R^4 is

10 (i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl

R^{4b} and R^{4f} are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino,

15 $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl₂N-C(O)-, (C_1-C_6) alkylamino-, $((C_1-C_4)$ alkyl)₂amino-, (C_2-C_6) cycloalkylamino-, acylamino-, aryl (C_1-C_4) alkylamino-, heteroaryl (C_1-C_4) alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or

20 fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a} , $R^{4a'}$, R^{4f} or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge

X is a bond, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$ where R^{4c} and $\text{R}^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a} , $R^{4a'}$, R^{4f} or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge

Y is oxygen, sulfur, $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$ where R^{4d} and $\text{R}^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

or R^{4d} and $\text{R}^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-\text{NR}^{4e'}$ where $\text{R}^{4e'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₃)alkylsulfonyl-, (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-, aryl and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

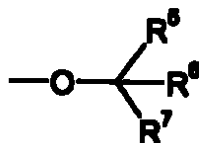
Z is a bond, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4e})(\text{R}^{4e'})-$ where R^{4e} and $\text{R}^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-

C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino-,
 di(C₁-C₄)alkylamino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino-
 heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully
 saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic
 5 ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents
 or either R^{4a} or R^{4a'} taken together with R^{4b}, R^{4b'}, R^{4c} or R^{4c'} forms a bond, a
 methylene bridge or an ethylene bridge and

R^{4a} and R^{4a'} are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino,
 H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl
 10 (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- ((C₁-
 C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- di(C₁-C₄)alkylamino- (C₃-C₆)cycloalkylamino-
 acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl, a 3-
 6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or
 fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or
 15 more substituents.

or either R^{4a} or R^{4a'} taken together with R^{4b}, R^{4b'}, R^{4c} or R^{4c'} forms a bond, a
 methylene bridge or an ethylene bridge

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R⁶ and R⁸ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl and R⁷ is (C₁-
 C₄)alkyl-, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-
 C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl-, di(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl- or a 4-6 membered
 25 partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms
 independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen.

or R⁶ and R⁸ or R⁷ taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6
 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle
 containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,
 30 where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with
 one or more substituents,

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl aryl(C₁-C₄)alkyl a partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl hydroxy(C₁-C₆)alkyl (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₆)alkyl heteroaryl(C₁-C₃)alkyl and a fully or partially saturated heterocycle where the moiety is optionally substituted with one or more substituents. or

(iv) an (C₁-C₆)alkyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy (C₁-C₆)alkoxy amino (C₁-C₆)alkylamino di((C₁-C₆)alkyl)amino (C₁-C₃)alkylsulfonyl (C₁-C₃)alkylsulfamyl di((C₁-C₃)alkyl)sulfamyl, acyloxy a partially or fully saturated heterocycle and a partially or fully saturated carbocyclic ring 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

A preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) (II), (III) or (IV) where R⁴ is a group of Formula (IA). Preferably R^{4b} and R^{4c} are each independently hydrogen H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents or R^{4b} or R^{4c} taken together with R^{4e} R^{4e'} R^{4f} or R^{4f'} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge

X is a bond -CH₂CH₂- or -C(R^{4e})(R^{4e'})- where R^{4e} is hydrogen cyano, hydroxy amino H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- ((C₁-C₄)alkyl)₂amino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents or R^{4e} taken together with R^{4e} R^{4e'} R^{4f} or R^{4f'} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge and R^{4e'} is hydrogen H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or

fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4c} taken together with R^{4d} , R^{4e} or R^{4f} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

- Y is oxygen, sulfur, $-C(O)-$ or $-C(R^{4g})(R^{4h})-$ where R^{4g} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, and R^{4d} is hydrogen, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4d} and R^{4e} taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring where the carbocyclic ring, the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

- Y is $-NR^{4d}$ where R^{4d} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₃)alkylsulfonyl-, (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-, aryl and heteroaryl where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

- Z is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4i})(R^{4j})-$ where R^{4i} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally

substituted with one or more substituents, or R^{4a} taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4a'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, acyl, (C_1-C_2) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl) $_2$ N-C(O)-, aryl,

5 heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or $R^{4a'}$ taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical
10 moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, acyl, (C_1-C_2) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl) $_2$ N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4d} or $R^{4d'}$ taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a
15 methylene bridge, or an ethylene bridge, 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.

Preferably, R^{4b} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3) alkyl, or taken together with R^{4a} , $R^{4a'}$, R^{4d} or $R^{4d'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene
20 bridge, $R^{4b'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3) alkyl, or taken together with R^{4a} , $R^{4a'}$, R^{4d} or $R^{4d'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, R^{4c} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3) alkyl, or taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, $R^{4c'}$ or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4c'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3) alkyl, or taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} or $R^{4c'}$
25 forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and even more preferably R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4d} and $R^{4d'}$ are all hydrogen.

When Y is $-NR^{4e'}$, then $R^{4e'}$ is preferably a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_1-C_3) alkylsulfonyl, (C_1-C_3) alkylaminosulfonyl, di (C_1-C_3) alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6) alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (more preferably $R^{4e'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_3) alkylsulfonyl, (C_1-C_3) alkylaminosulfonyl, di (C_1-C_3) alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6) alkyl-O-C(O)-, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably the $(C_1-$

C_3)alkylsulfonyl (C_1-C_3) alkylaminosulfonyl $di(C_1-C_3)$ alkylaminosulfonyl, acyl and (C_1-C_6) alkyl-O-C(O)- are optionally substituted with 1-3 fluorines, and the heteroaryl is optionally substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro (C_1-C_3) alkoxy (C_1-C_3) alkyl and fluoro-substituted (C_1-C_3) alkyl);

X is $-C(R^{4a})(R^{4a'})-$ where R^{4a} and $R^{4a'}$ are each independently hydrogen $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)- or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$ where the moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or either R^{4a} or $R^{4a'}$ taken together with R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge and

Z is $-C(R^{4b})(R^{4b'})-$ where R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)- or $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$ where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4c} $R^{4c'}$ R^{4d} or $R^{4d'}$ forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge.

When Y is $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ then R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6) alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$ amino-, (C_3-C_6) cycloalkylamino-, acylamino-, aryl (C_1-C_4) alkylamino-, heteroaryl (C_1-C_4) alkylamino-, aryl heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably R^{4d} is amino, (C_1-C_6) alkylamino, $di(C_1-C_4)$ alkylamino, (C_3-C_6) cycloalkylamino, acylamino, aryl (C_1-C_4) alkylamino- or heteroaryl (C_1-C_4) alkylamino, more preferably R^{4d} is amino, (C_1-C_6) alkylamino, $di(C_1-C_4)$ alkylamino, (C_3-C_6) cycloalkylamino), and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, acyl, (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, aryl heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably, $R^{4d'}$ is

(C₁-C₆)alkyl H₂NC(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- or ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- or aryl
 more preferably R^{4d} is H₂NC(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- or ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-
 or R^{4d} and R^{4e} taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated
 carbocyclic ring a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring a 5-6
 5 membered lactone ring or a 4-6 membered lactam ring where the carbocyclic ring
 the heterocyclic ring the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted
 with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally
 contain an additional heteroatom selected from oxygen nitrogen or sulfur

X is a bond or -C(R^{4c})(R^{4c'})- where R^{4c} and R^{4c'} are each hydrogen and Z is
 10 a bond or -C(R^{4a})(R^{4a'})- where R^{4a} and R^{4a'} are each hydrogen.

In another preferred embodiment of a compound where Y is
 C(R^{4d})(R^{4e})- R^{4b} R^{4b'} R^{4f} and R^{4f'} are all hydrogen R^{4d} is hydrogen hydroxy
 amino or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-
 C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- and di(C₁-
 15 C₄)alkylamino- where the moiety is optionally substituted with one or more
 substituents (preferably R^{4d} is hydrogen hydroxy amino or a chemical moiety
 selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkoxy acyl (C₁-C₆)alkylamino- and
 di(C₁-C₄)alkylamino-) and R^{4e} is hydrogen, or a chemical moiety selected from the
 group consisting of (C₁-C₆)alkyl aryl and heteroaryl where the moiety is optionally
 20 substituted with one or more substituents (preferably R^{4e} is hydrogen or a chemical
 moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl and aryl where the moiety
 is optionally substituted with one or more substituents) In this embodiment, X is
 preferably -C(R^{4c})(R^{4c'})- where R^{4c} and R^{4c'} are each independently hydrogen or an
 optionally substituted (C₁-C₆)alkyl or either R^{4c} or R^{4c'} taken together with R^{4a} or R^{4a'}
 25 forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably R^{4c} and R^{4c'} are
 each hydrogen or either R^{4c} or R^{4c'} taken together with R^{4a} or R^{4a'} forms a bond) and
 Z is preferably -C(R^{4a})(R^{4a'})- where R^{4a} and R^{4a'} are each independently hydrogen or
 an optionally substituted (C₁-C₆)alkyl or either R^{4a} or R^{4a'} taken together with R^{4c} or
 R^{4c'} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably R^{4a} and R^{4a'}
 30 are each hydrogen or either R^{4a} or R^{4a'} taken together with R^{4c} or R^{4c'} forms a bond).

In yet another preferred embodiment of a compound of Formula (I) (II), (III),
 or (IV) where Y is -C(R^{4d})(R^{4e})- R^{4b} R^{4b'} R^{4f} and R^{4f'} are all hydrogen and R^{4d} and
 R^{4e} taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring a
 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring a 5-6 membered lactone

ring or a 4-6 membered lactam ring where the carbocyclic ring the heterocyclic ring the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring or the lactam ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen nitrogen or sulfur (preferably R^{4d} and R^{4e} taken together form a 5-6 membered lactam ring where the lactam ring is optionally substituted with one or more substituents and optionally contains an additional heteroatom selected from nitrogen or oxygen). In this embodiment, X is preferably a bond $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6) alkyl or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4d} or R^{4e} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge (more preferably X is a bond or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen) and Z is preferably a bond $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6) alkyl or either R^{4d} or $R^{4d'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge (more preferably Z is a bond or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each hydrogen).

Another embodiment of the present invention is a compound of Formula (I) (II) (III) or (IV) where R^4 is a group of Formula (IB) where R^{4a} is as defined above R^{4b} is hydrogen, cyano hydroxy amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl (C_1-C_6) alkoxy acyloxy acyl (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)- (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)- (C_1-C_4) alkyl) $_2$ N-C(O)- (C_1-C_6) alkylamino- $((C_1-C_4)$ alkyl) $_2$ amino- (C_3-C_6) cycloalkylamino- acylamino- aryl (C_1-C_4) alkylamino- heteroaryl (C_1-C_4) alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents,

$R^{4b'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl acyl (C_1-C_3) alkyl-O-C(O)- (C_1-C_4) alkyl-NH-C(O)- (C_1-C_4) alkyl) $_2$ N-C(O)- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a} R^{4c} R^{4d} or R^{4e} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge

X is a bond $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy amino $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting

- of (C₁-C₈)alkyl (C₁-C₈)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₈)alkylamino- ((C₁-C₄)alkyl)₂amino- (C₃-C₈)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4c} taken together with R^{4a} R^{4d} R^{4f} or R^{4f} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge and R^{4c} is hydrogen, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4c} taken together with R^{4a} R^{4d} R^{4f} or R^{4f} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably X is a bond -CH₂CH₂- or -C(R^{4c})(R^{4c})- where R^{4c} and R^{4c} are each independently hydrogen or (C₁-C₈)alkyl).
- Y is oxygen, sulfur C(O)- or -C(R^{4d})(R^{4e})- where R^{4d} is hydrogen cyano, hydroxy, amino, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl (C₁-C₈)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₈)alkylamino- ((C₁-C₄)alkyl)₂amino- (C₃-C₈)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, and R^{4d} is hydrogen, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4d} and R^{4e} taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring a 5-6 membered lactone ring or a 4-6 membered lactam ring where the carbocyclic ring the heterocyclic ring the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur or

Y is $-NR^{4d}$ where R^{4d} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₁-C₃)alkylsulfonyl- (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl- di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl- acyl (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)- aryl and heteroaryl where the moiety is optionally substituted with one or more substituents (preferably Y is $-NR^{4d}$ where R^{4d} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₁-C₃)alkylsulfonyl- (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl- di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl- acyl (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)- aryl and heteroaryl where the moiety is optionally substituted with one or more substituents);

10 Z is a bond $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- ((C₁-C₄)alkyl)₂amino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4e} taken together with R^{4b} R^{4c} R^{4d} or $R^{4e'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, or R^{4e} taken together with R^{4b} R^{4c} R^{4d} or $R^{4e'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge (preferably Z is a bond $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl)

30 R^{4f} is hydrogen, cyano, hydroxy amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- ((C₁-C₄)alkyl)₂amino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents, and

R^{4f} is hydrogen $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1-C_6)alkyl$ acyl $(C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-$, $(C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-$, $(C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$ aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where the moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or R^{4f} or R^{4f} taken together with R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge

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

Yet another embodiment of the present invention is a compound of Formula (I), (II), (III), or (IV) where R^4 is a group of Formula (IC) where where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1-C_4)alkyl$ and R^7 is $(C_1-C_4)alkyl$ - halo-substituted $(C_1-C_4)alkyl$ - $(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl$ - $(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl$ - di- $(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl$ - or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen sulfur or nitrogen or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone 4-6 membered lactam or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen sulfur or nitrogen where the lactone the lactam and the heterocycle are 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. Preferably R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1-C_4)alkyl$ and R^7 is $(C_1-C_4)alkyl$.

Preferred compounds of Formula (I) or (III) include:

1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-cyclohexylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

4-benzyl-1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-piperidine-4-ol

1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-propylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

- - - - -

- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide ,
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-propylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide
- 5 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide ,
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-cyclohexylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-4-carboxylic acid amide
- 10 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-methylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide
- 8-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one
- 15 8-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one
- 2-(2-chloro-phenyl)-7-(2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-ethyl-piperidin-4-ol
- 20 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidin-4-ol
- 1-[1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidin-4-yl]-ethanone
- 25 1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidin-4-ol
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-phenyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidin-4-ol;
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-p-tolyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidin-4-ol,
- 30 1-[1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidin-4-yl]-ethanone
- 1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide and

1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

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

5 More preferred compounds of Formula (I) or (III) include

1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

10 1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-propylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

15 1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidine-4-ol

1-[1-[2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidine-4-yl]-ethanone

20 1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidine-4-ol and

1-[1-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-phenyl-piperidine-4-yl]-ethanone

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

Preferred compounds of Formula (II) or (IV) include

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

30 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-methylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

- 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-methylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide ,
- 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide
- 5 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide ,
- 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 10 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 15 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 20 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-ethyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide
- 25 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide
- 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide
- 2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-methyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one
- 30 2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one
- 2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-7-methyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one

2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-7-methyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one

2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one and

5 8-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a hydrate or solvate of the compound or salt

More preferred compounds of Formula (II) or (IV) include

10 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

15 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-methylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

20 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide and

8-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

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

Some of the compounds described herein may contain one or more chiral centers. 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
30 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.

--- -- - - -

In another embodiment of the present invention a pharmaceutical composition is provided 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 nalmeferone), dopaminergic agents (e.g. apomorphine), attention deficit activity 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 (in particular a CB1 receptor) antagonist 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 (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.

- 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),
- 5 ADD/ADHD agents (e.g. 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
- 10 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 (e.g. NPY-5 receptor antagonists such as those
- 15 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 receptor antagonists or inverse agonists, and neuromedin U receptor agonists, and the like
- 20 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 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
- 25 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.
- 30 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, (C₅-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 (oxy), and more preferably 1 to 3 fluoro groups, or 1 substituent selected from (C₁-C₃)alkyl, (C₅-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

25

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 (oxy) 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 or nitrogen Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy aziridinyl tetrahydrofuranyl dihydrofuranyl dihydropyridinyl pyrrolidinyl N-methylpyrrolidinyl imidazolidinyl imidazolynyl 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, amido, (C₁-C₆)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH), or keto (oxy) 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, phenylnaphthalyl, 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 selected independently 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, aroyloxy (i.e. (aryl)-C(O)-O-) aryl substituted alkyl, and so on 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, benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, 5 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, 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 substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted". When 15 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-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₃)alkyl amino, di-(C₁-C₃)alkyl amino or aminocarboxylate (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably 1 or 2 20 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 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 25 portion (i.e. heteroaromatic moiety) of a heteroaroyle (i.e. (heteroaryl)-C(O)-O-) or heteroaryl substituted alkyl and so on has the same definition as above.

The term "acyl" refers to 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-C₆)alkanoyl (e.g. 30 formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, t-butylacetyl, etc.), (C₂-C₆)cycloalkylcarbonyl (e.g. cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, etc.), heterocyclic carbonyl (e.g. pyrrolidinylcarbonyl, pyrrolid-2-one-5-carbonyl, piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, etc.), aroyl (e.g. benzoyl) and

heteroaryl (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-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkyldenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, halo (e.g. chloro, bromo, iodo and fluoro), cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, amino, mono- or di-(C₁-C₆)alkyl amino, quaternary ammonium salts, amino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarboxylate (i.e. (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkylthio, cyanoamino, nitro, (C₁-C₆)carbonyl, keto (oxy), acyl, (C₁-C₆)alkyl-CO₂, glycolyl, glycolyl, hydrazino, guananyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C₁-C₆)alkyl-C(O)-, thio(C₁-C₆)alkyl-CO₂, and combinations thereof. In the case of substituted combinations, such as "substituted aryl(C₁-C₆)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), (II), (III) or (IV) (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-fluorenylmethyloxycarbonyl (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 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, 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 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 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 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 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.

As used herein, the term "antagonist" includes both full antagonists and partial antagonists, as well as inverse agonists.

5 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 Formula (I), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV) (including compounds of Formula II-A, IV-A, II-B and IV-B), prodrugs thereof, 10 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.

DETAILED DESCRIPTION

15 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 arts, 20 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 Synthesis, v 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or 25 Beilstein 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 well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, 30 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

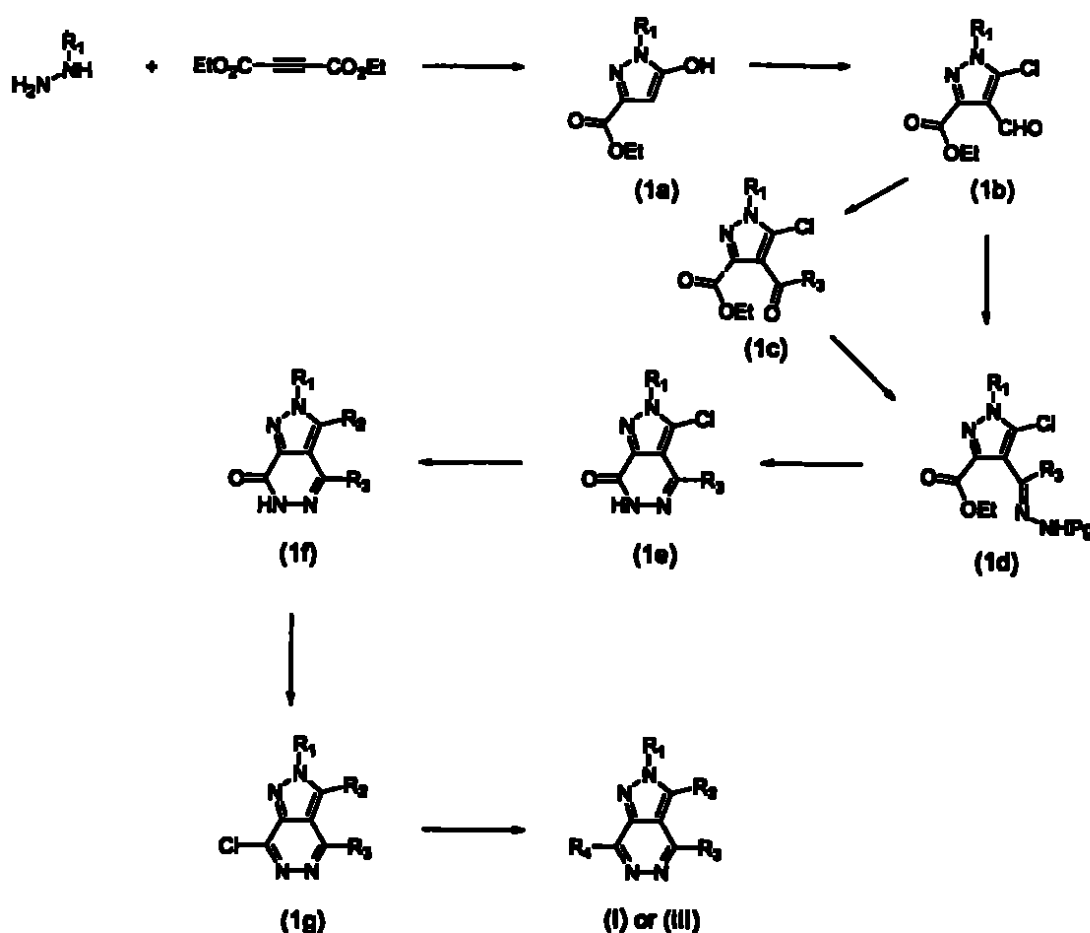
- - - - -

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.

In the preparation of compounds of the present invention protection of remote functionality (e.g. primary or secondary amine) of intermediates may be necessary

- 5 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, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenyl-methylenecoxycarbonyl (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
- 10 In Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991

Scheme I below illustrates an approach for preparing compounds of the present invention of Formula (I) or (III)



Scheme I

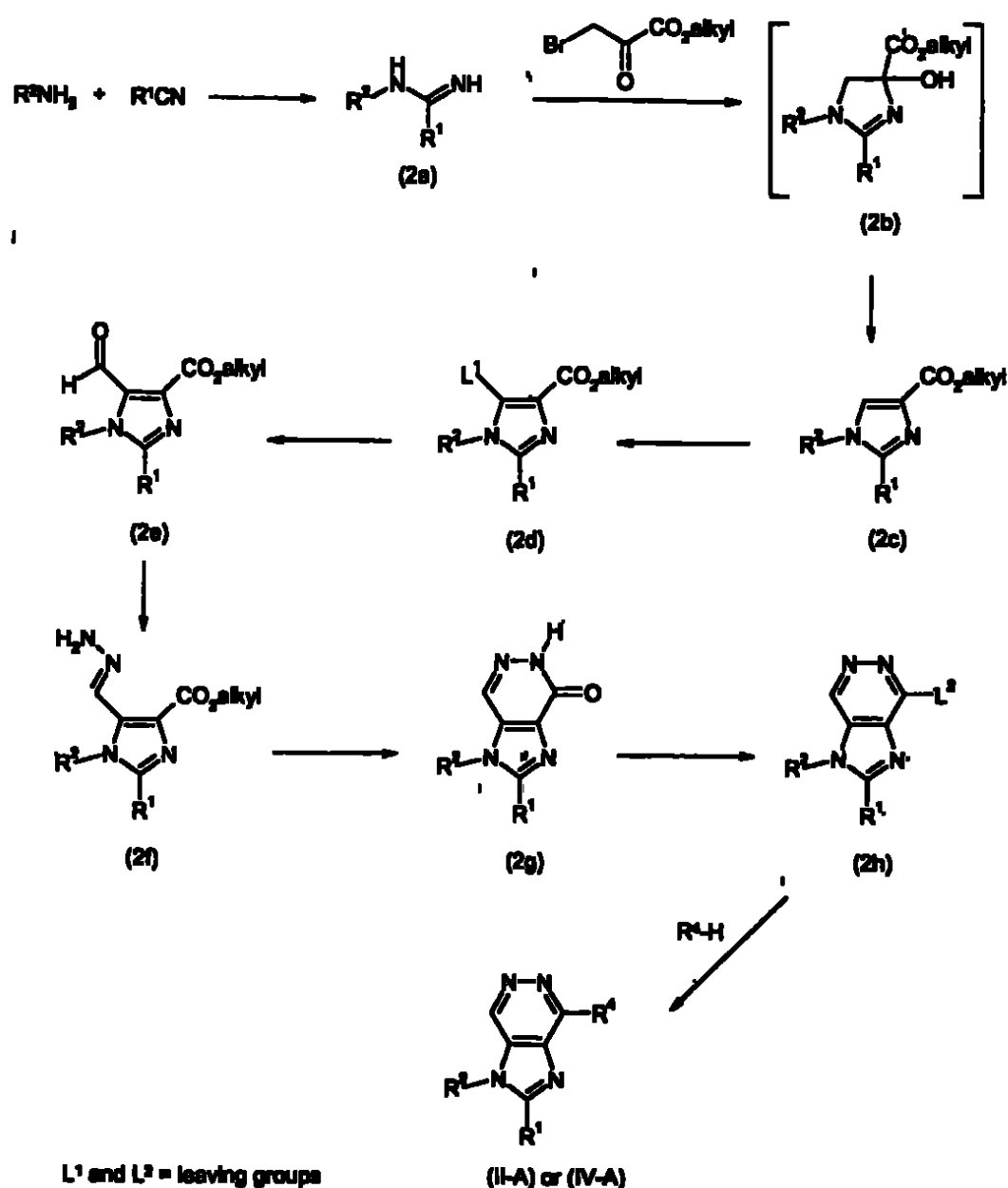
As depicted above the desired hydrazine hydrochloride can be first reacted with diethylacetylene dicarboxylate in a polar solvent (e.g. ethanol) at refluxing conditions to produce the pyrazolone intermediate (1a). Suitable hydrazine compounds are available commercially or can be readily prepared using procedures well-known to those skilled in the art. The pyrazolone derivatives may be synthesized using methods analogous to those described in Acta Chemica Hungarica, 122(3-4), 211-15 (1986). The pyrazolone (1a) can then be treated with phosphorus oxychloride in a polar solvent (e.g. dimethylformamide (DMF)) to produce the chloroaldehyde (1b). The chloro aldehyde derivatives can be synthesized using procedures analogous to those described in Journal of Heterocyclic Chemistry, 27(2), 2434-5 (1990). The chloroaldehyde (1b) can be reacted with alkyl or aryl organometallic reagent, such as dialkylzinc, alkylmagnesiumchloride or bromide and arylmagnesiumchloride or bromide to provide the intermediate alcohol which can be oxidized to the ketone (1c) using oxidizing reagents such as pyridinium chlorochromate (PCC), CrO_3 , swern oxidation conditions and others well known to chemists in the art. The conditions for the addition of organometallic reagents are as those described in Heterocycles, 53(2), 381-386 (2000). The oxidation conditions are as described in Heterocycles, 29(10), 381-386 (1989). The hydrazone (1d) can then be formed from the chloroaldehyde (1b) or ketone (1c) by reacting the chloroaldehyde (1b) or ketone (1c) with a protected hydrazine using procedure analogous to those described in Pharmazie, 54(2), 106-111 (1999). Preferred protecting groups include t-butylcarbamoyl, benzyl, benzyloxy carbamoyl, acetyl, and the like. Use of t-butyl carbamoyl is preferred because of ease of deprotection during cyclization. The hydrazone (1d) can then be heated to at 60-100°C in acidic solvents such as acetic acid, HCl or pTsOH in DMF, dioxane or toluene to provide the pyridazinone (1e). The pyridazinone (1e) can then be reacted with a suitable aryl boronic acid according to the procedures described in Tetrahedron, 56, 5499 (2000), using tetrakis triphenylphosphine as a catalyst to provide the desired aryl substituted pyridazinone (1f). Other Suzuki reaction conditions can also be used to prepare the aryl pyridazinone (1f) (see e.g. Chem. Rev. 2457 (1995) and references cited therein).

The pyridazinone (1f) can be easily converted to the pyridazine chloride (1g) by heating the pyridazinone (1f) in phosphorus oxychloride (neat) or in some suitable

solvent such as dichloroethane. Other halogenating reagents (e.g. POBr₃ and SOCl₂) known in the literature can be used to prepare the halogenated pyridazine (1f). Other leaving groups such as the sulfonate groups (e.g. triflate and mesylate) can also be prepared using methods well-known to those skilled in the art and used to make the final compounds in the scheme above. For example, the chloride (1f) can be prepared according to the Indian Journal of Chemistry, Section B, Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 29B(10): 986-9 (1990).

Finally, the chloropyridazine can be reacted with an amine nucleophile in the presence of base in a suitable solvent at 25°C to 100°C to provide the desired amino pyridazine (I) or (III). Various kinds of bases can be used for this reaction. Suitable bases include triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium carbonate, potassium fluoride, and the like. Suitable solvents include ethanol, DMF, DMSO, toluene, and the like.

Scheme II below illustrates one approach for preparing compounds of the present invention of Formula (II) or (IV), where R³ is hydrogen.



Scheme II

Intermediate **(2a)** can be prepared by treating the appropriate amine having the desired R^2 group with trimethylaluminum under inert atmospheric conditions followed by condensation with the appropriate cyanide having the desired R^1 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
5 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
10 synthesized substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl nitriles

Intermediate (2a) can then be condensed with a 3-bromo-2-oxo-propionic acid ester to produce the cyclized 4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole ester 2b using procedures analogous to those described by Khanna I K. et al. in J. Med. Chem. 40 1634 (1997). For example, the amidine intermediate (2a) is refluxed in a polar
15 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 (2c). In some instances, it may be necessary to dehydrate the carbinol condensation product 2b with an acid catalyst (e.g. toluene sulfonic acid in refluxing toluene) to provide the desired imidazole ester
20 (2c).

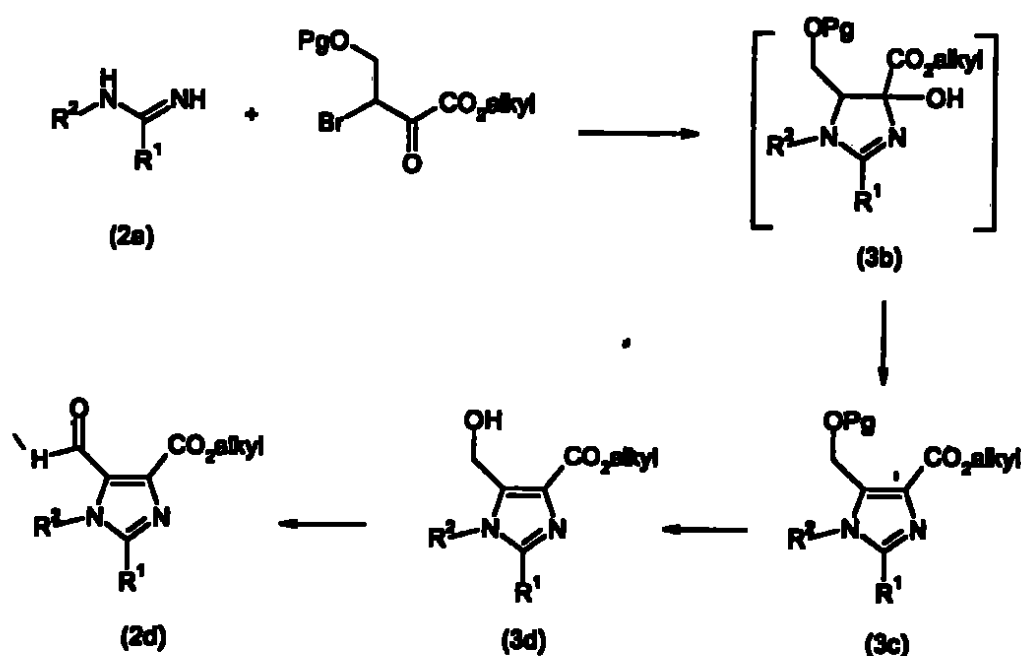
The imidazole ester (2c) can be prepared from the 4-hydroxy-4,5-dihydro intermediate (2b) using standard dehydration procedures well-known to those skilled in the art. For example, intermediate (2b) may be treated with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in refluxing toluene. Alternatively, intermediate (2b) may be treated
25 with methanesulfonyl chloride in the presence of a base (e.g. triethylamine).

Intermediate (2d, where L¹ is a halogen) can be synthesized from imidazole ester (2c) using a halogenating agent such as bromine, N-bromosuccinimide, iodine, or N-iodosuccinimide in a suitable protic solvent such as glacial acetic acid or trifluoroacetic acid or an aprotic solvent such as acetonitrile, ether or THF, at reaction
30 temperatures ranging from 35 °C to 100 °C. In a preferred example, intermediate (2c) is treated with bromine in glacial acetic acid at room temperature.

Transmetalation of (2d) using an alkyl lithium base, preferentially *n*-BuLi or *tert*-butyllithium, or an alkyl Grignard reagent such as MeMgBr or EtMgBr, in a polar aprotic solvent such as diethyl ether, dioxane or THF, at reaction temperatures ranging from

-100 °C to -78 °C followed by treatment with a formyl equivalent such as DMF formylpiperidine or ethyl formate provides the aldehyde derivative (2e). Alternatively (2e) may be prepared directly from (2c) by treatment with POCl₃ or POBr₃ in a solvent such as DMF at reaction temperatures ranging from 35°C to 100 °C, followed by
 5 hydrolysis or by preparing several equivalents of a Vilsmeier reagent (POCl₃ or POBr₃ in DMF) in an aprotic solvent such as CH₂Cl₂ or dichloroethane followed by hydrolysis.

The aldehyde intermediate (2e) may also be synthesized by an alternative route as shown in Scheme III below



Scheme III

Intermediate (2a) can be condensed with 3-bromo-4-hydroxy-2-oxo-butyric acid alkyl ester derivative with a suitable protecting group on the 4-hydroxyl substituent to produce the cyclized intermediate (3b) which can be dehydrated as
 15 previously described to give the imidazolyl intermediate (3c). The protecting group (Pg) on the 5-hydroxymethyl group in intermediate (3c) can be subsequently removed by standard procedures well known to those skilled in the art. Intermediate (3d) may then be transformed into (2e) using oxidation procedures analogous to those described in *Tet. Lett.* 35 8391-4 (1994) or *J. Het. Chem.* 39 841-844 (2002). For
 20 example, the 5-hydroxymethylimidazolyl derivative (3d) is treated with oxalyl chloride DMSO and a tertiary amine base such as triethylamine or diisopropylethylamine in a

halogenated solvent such as CH_2Cl_2 or CHCl_3 . Alternatively the intermediate (3d) is oxidized using MnO_2 in a polar or non-polar solvent such as MeOH acetone dioxane ether CH_2Cl_2 , or CHCl_3 .

1 5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one heterocycles such as (2g) may be prepared from intermediates such as (2e) using procedures analogous to those described in Chem. Pharm. Bull. 50 754-759 (2002) or in J. Org. Chem. 57 3776-80 (1992). In a preferred example, the aldehyde intermediate (2e) is treated with aqueous hydrazine in the presence of a suitable acid catalyst such as acetic acid or sulfuric acid in a non-polar solvent such as benzene, toluene, xylene, or chlorobenzene at temperatures ranging from 50 °C to 130 °C. The hydrazone intermediate (2f) is sometimes isolated and converted into the desired intermediate (2g) by cyclization in non polar solvent such as benzene, toluene, xylene, or chlorobenzene in the presence of an acid catalyst such as acetic acid at temperatures ranging from 80 °C to 130 °C. A monoprotected hydrazine derivative such as *tert*-butyl carbazate may be used in place of hydrazine in the initial condensation reaction, but the *tert*-butyl protecting group must be removed using standard procedures.

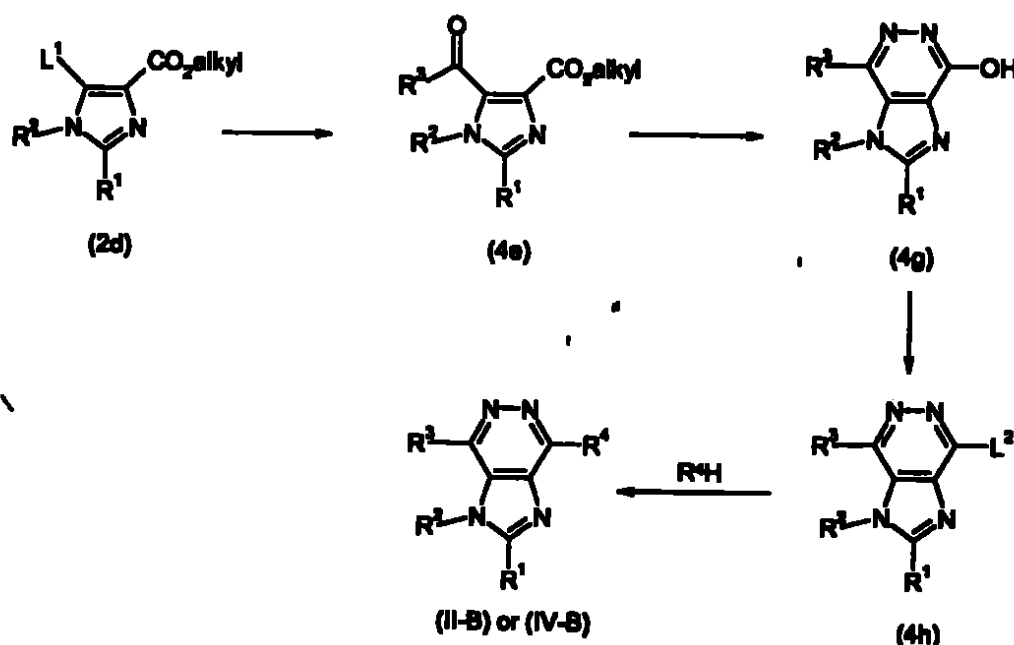
Conversion of the 1,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one intermediate (2g) to the 4-halo-1H-imidazo[4,5-d]pyridazine intermediate (2h) may be accomplished by treatment with a halogenating agent (e.g. SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , PCl_6 , POBr_3 , PBr_3 , PBr_5 , or PPh_3/NBS) in the presence or absence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, N,N-diethylaniline) in an inert solvent such as toluene, xylene, dioxane at temperatures ranging from -40 °C to 200 °C. The halogenating agent, when employed in excess, may be used as a solvent. In a preferred example, intermediate (2g) is treated with POCl_3 under refluxing conditions.

For compounds of the present invention where R^4 is an amino group of Formula (IA) or an amino group substituted with one or more substituents described above, R^4 may be introduced via a coupling reaction between intermediate (2h) and the corresponding amino compound (R^4H) to produce the final compound. For example, intermediate (2h) is generally stirred with the desired amine (R^4H). The amine may act as the solvent (e.g. butylamine, morpholine, pyrrolidine) or a solvent (e.g. methylene chloride, N,N-dimethylformamide) may be added to assist in solubilization of the reactants and/or provide a media having the appropriate refluxing temperature to complete the substitution. The reaction may be heated to accelerate

the process. Suitable reaction temperatures range from about -40°C to 100°C and are preferably conducted at around 30°C. In addition, a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine) may be employed to quench the acid produced in the process. Suitable amino compounds can be either purchased commercially or easily prepared using standard procedures well-known to those skilled in the art.

Preferred amino compounds (R^4 -H) include 4-alkylaminopiperidine-4-carboxamides (Scheme V) and 3-alkylaminoazetidine-3-carboxamides that are described below

Compounds of Formula (II) or (IV) where R^3 = alkyl or aryl may be prepared by the route shown in Scheme IV



Scheme IV

Intermediate (4g) can be prepared from the lithium anion of intermediate of (2d) (prepared as described above) and a suitable acylating agent such as an ester, amide or acyl chloride derivative in a polar aprotic solvent such as THF, diethyl ether or dioxane at temperatures ranging from -100 °C to 0 °C. Intermediate (4g) can then be converted to compounds of Formula (II-B) or (IV-B) where R^3 = alkyl or aryl derivatives by the same procedures described above in Scheme II for the preparation of compounds of Formula (II) or (IV) where R^3 = H (i.e. compounds of Formula II-A or IV-A).

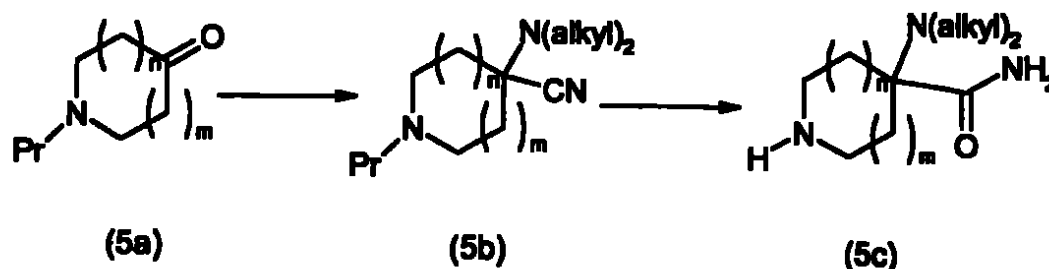
Compounds of the present invention where R^4 is a primary or secondary amine may be alkylated, sulfonated and/or acylated to provide additional derivatives

36
32

(e.g. alkylamines, dialkylamines, sulfonamides, amides, carbamates, ureas, etc.) using standard procedures well-known to those skilled in the art.

Numerous amine compounds of Formula (IA) are available from commercial sources or prepared by known methods readily available to those skilled in the art.

- 5 Representative preparations of amine compounds of Formula (IA) are illustrated in the Examples below. The preparation of 4-aminopiperidine-4-carboxamide groups of Formula (IA) and 4-amino-4-cyano piperidine groups of Formula (IA) and their benzyl protected precursors are described by P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,161,644. C. van de Westeringh et al. in *J. Med. Chem.*, 7, 619-623 (1964) and K.A. Metwally et al. in *J. Med. Chem.*, 41, 5084-5093 (1998) where the above 4-amino groups are
- 10 unsubstituted, monosubstituted, disubstituted, or part of a heterocyclic ring. Related bicyclic derivatives are described by K. Frohlich et al. in *Tetrahedron*, 54, 13115-13128 (1998) and references contained therein. Spiro-substituted piperidines of Formula (IA) are described by P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,155,670. K.A. Metwally et al. in *J. Med. Chem.*, 41, 5084-5093 (1998). T. Toda et al. in *Bull. Chem. Soc. Japan*, 44, 3445-3450 (1971) and W. Brandau and S. Samnick in WO 9522544.
- 15 The preparation of 3-aminoazetidine-3-carboxamide is described by A.P. Kozikowski and A.H. Fauq in *Synlett*, 783-784 (1991). The preparation of preferred 4-alkylamino-piperidine-4-carboxamide groups of Formula (IA) are depicted in Scheme V below.
- 20 The corresponding 3-alkylaminoazetidine-3-carboxamides and 3-alkylaminopyrrolidine-3-carboxamides may be prepared in an analogous fashion. Spiro-substituted derivatives are available by procedures analogous to those contained in the above references.



25 n and m = 0 or 1

Scheme V

The amino group of 4-piperidinone is first protected to provide intermediate (5a). A useful protecting group is benzyl. 4-Piperidinone and derivatives thereof may

be purchased commercially from a variety of sources (e.g. Interchem Corporation, Paramus, NJ and Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Piperidinone (5a) is then reacted with the desired alkylamine and potassium cyanide in an aqueous HCl/ethanol solvent mixture at about 0°C to about 30°C to produce cyano intermediate (5b). The cyano group is converted to the corresponding amide with acid and water. The protecting group is then removed using conventional methods for the particular protecting group employed. For example, a benzyl-protecting group may be removed by hydrogenation in the presence of Pd/C.

For those compounds of the present invention where R⁴ is an unsubstituted or substituted alkoxy group, intermediate (2h or 4h) may be treated with the desired alcohol in the presence of a base (e.g. potassium t-butoxide) and an aprotic solvent (e.g. THF). Suitable alcohols can be either purchased commercially or easily prepared using standard procedures well known to those skilled in the art.

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, pantoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, mesylate, benzoate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulfonate salts, and the like. A preferred salt of the compounds of the present invention is the hydrochloride salt. The salts may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as

33

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.~

5 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) (II) (III) or (IV) 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
10 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
15 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-C₆)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 alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms 1-
20 (alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms 1-(N-(alkoxy-carbonyl)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
25 as β-dimethylaminoethyl) carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl N N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino- pyrrolidino- or 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)alkoxy-carbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxy-carbonylaminomethyl succinoyl (C₁-C₆)alkanoyl α-amino(C₁-C₄)alkanoyl arylacyl and α-aminoacyl or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is selected from the naturally occurring L-
30

amino acids $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

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, $-C(OY_0)Y_1$, 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, $-C(Y_2)Y_3$, 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.

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. Both the single positional isomers and mixture of positional isomers resulting from the N-oxidation of the heteroaromatic ring nitrogen is also within the scope of the present 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 compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. For example all of the tautomeric forms of the triazinone moiety are included in the invention. Also for example all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

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 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 ^{15}N ^{16}N ^{16}O ^{17}O ^{18}O ^{31}P ^{32}P ^{36}S ^{18}F ^{123}I ^{125}I and ^{36}Cl respectively.

Certain isotopically-labeled compounds of the present invention (e.g. 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 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 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.

Another aspect of the present invention is 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.

- 5 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 (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), Parkinson's disease, and type II diabetes.
- 10
15
20

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 applications described herein.

25

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 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 and antisocial personality disorder), diseases associated with

30

35

impulsive behaviours (e.g. substance abuse, paraphilias and self-mutilation) and impulse control disorders (e.g. intermittent explosive disorder, kleptomania, pyromania, pathological gambling and trichotillomania), obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction in males (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.

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 applications described herein.

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 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 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 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 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_2 adrenergic receptor agonists dopamine agonists (such as bromocriptine) melanocyte-stimulating hormone receptor analogs 5HT_{2c} agonists melanin
 5 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 receptor antagonists (e.g. NPY Y5 receptor antagonists such as the spiro compounds described in US Patent Nos. 6,568,367; 6,649,624; 6,638,942; 6,605,720; 6,495,559
 10 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 03/062190 and WO 02/048152) thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof glucocorticoid receptor agonists or antagonists orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists ciliary neurotrophic factors (such as
 15 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 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
 20 light of the instant disclosure to one of ordinary skill in the art.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group consisting of orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, pseudophedrine, peptide YY₃₋₃₆ or an analog thereof; and 2-oxo-N-(5-phenylpyrazinyl)spiro-[isobenzofuran-1(3H),4-piperidine]-1-carboxamide. Preferably, compounds of the
 25 present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

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
 30 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 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-

72
36

(5-phenylpyrazinyl)spiro[isobenzofuran-1(3H)-4-piperidine]-1-carboxamide can be prepared as described in US Publication No. 2002/0151456. Other useful 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-piperidine]-1-carboxamide, *trans*-3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrimidinyl)]spiro[cyclohexane-1,1(3H)-isobenzofuran]-4-carboxamide, *trans*-3-oxo-N-[1-(3-quinolyl)-4-imidazolyl]spiro[cyclohexane-1,1(3H)-isobenzofuran]-4-carboxamide, *trans*-3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)spiro[4-azaisobenzofuran-1(3H)-1-cyclohexane]-4-carboxamide, *trans*-N-[5-(3-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-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-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 designed to treat tobacco abuse (e.g., nicotine receptor partial agonists, bupropion hydrochloride (also known under the tradename Zyban™) and 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 nalmeferone), 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 (Aricept™) 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, α 2-antagonists and imidazolines, midaglitazole, isaglitazone, denglitazone, idazoxan, efaproxan, fluparoxan, other insulin secretagogues, linoglitazone, A-4166, glitazones, ciglitazone, Actos® (pioglitazone), englitazone, troglitazone, derglitazone, Avandia® (BRL49653), fatty acid oxidation inhibitors, domoxir, etomoxir, α -glucosidase inhibitors, acarbose, miglitol, emiglitazone, voglibose, MDL 25,637, camiglibose, MDL-73,945, β -agonists, BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, phosphodiesterase inhibitors, L 388,398, 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 994, pramlintide (Symlin™), AC 2693, 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 (e.g., atorvastatin or the hemicalcium salt thereof) or a HMG-CoA 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 cholesterol levels. Such naturally occurring compounds are commonly called nutraceuticals and include for example garlic extract, Hoodia plant extracts, and niacin.

5 The dosage of the additional pharmaceutical agent (e.g. anti-obesity agent) will also be generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being 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 an anti-obesity agent is in the range of from
10 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 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
15 and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

As discussed above, the compounds of the present invention are useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor
20 antagonists; therefore, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier. Alternatively, a compound of the present invention may be administered in combination with at least one additional pharmaceutical agent
25 (referred to herein as a "combination") which is also preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. A compound of the present invention or a combination can be administered in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral, (for example, intravenous, intramuscular or subcutaneous), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (for example, powder, ointment or
30 drop) or buccal or nasal dosage form. 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 described above) 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.

When a combination is administered, such administration can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, the combination 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 the combination is administered sequentially, the administration of the compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent can be by the same or by different methods.

A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present invention and a excipient, diluent or carrier. Suitable excipients, diluents and carriers 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 excipient, diluent or carrier 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.

- - - - -

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions. The compositions generally include sterile excipients, diluents or carriers for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions.

5 Examples of suitable aqueous and nonaqueous excipients, diluents or carriers include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such 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

10 size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, 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

15 may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged 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,

20 and granules. In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier. Suitable excipients, diluents or carriers include 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, 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

25 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.

30

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.

5 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
10 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
15 contain excipients, diluents or carriers. Suitable excipients, diluents or carriers include additives 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
20 seed oil and the like), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan or mixtures of these substances, and the like. Other suitable additives (i.e., excipients, diluents or carriers) include wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the
25 combination, may further comprise 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.

Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise
30 suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention or a combination with suitable non-irritating excipients, diluents, 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 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 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 compound of the present invention or combination 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 then 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 following paragraphs describe exemplary formulations, dosages, etc., useful for non-human animals. The administration of a compound of the present invention or combination (i.e., a compound of the present invention with at least one additional pharmaceutical agent) can be effected orally or non-orally (e.g., by injection).

An amount of a compound of the present invention (or combination) 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) 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) 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 with 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 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 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 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 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

- - - - -

40

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, carnuba 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.

5

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
10 AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

General Experimental Procedures

Unless stated otherwise, all operations were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of 18-25°C. evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure with a bath of up to 60°C. reactions
15 were monitored by thin layer chromatography (tlc) and reaction times are given for illustration only. melting points (m.p.) given are uncorrected (polymorphism may result in different melting points). structure and purity of all isolated compounds were assured by at least one of the following techniques: TLC (Merck silica gel 60 F-254 precoated plates), high performance liquid chromatography (HPLC), mass
20 spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR) or infrared spectroscopy (IR). Yields are given for illustrative purposes only.

Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Low-resolution mass spectral data (EI) were obtained on a Automass 120 (JEOL) mass spectrometer. Liquid Chromatography data was
25 collected on a Hewlett Packard 1100 Liquid Chromatography/ Mass Selective Detector (LC/MSD). Analysis was performed on a Luna C-18 column with dimensions of 3.0x150 mm. The flow rate was 0.425 ml/minute running a gradient of 50% 0.1% aqueous formic acid and 50% acetonitrile to 100% acetonitrile in 15 minutes. The ionization type for the mass detector of the Mass Spectrophotometer
30 was atmospheric pressure electrospray in the positive ion mode with a fragmentor voltage of 50 volts.

NMR data was determined at 400 MHz (Varian Enova 400 Mhz spectrometer) using deuterated chloroform (99.8% D), methanol (99.8% D) or dimethylsulfoxide (99.9% D) as solvent unless indicated otherwise, relative to tetramethylsilane (TMS).

41

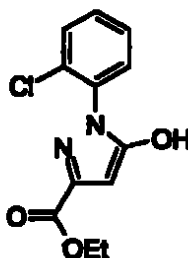
as internal standard in parts per million (ppm) conventional abbreviations used are s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, etc.

The following abbreviations are used

5	THF	tetrahydrofuran
	CH ₂ Cl ₂	dichloromethane (DCM)
	NaHCO ₃	sodium bicarbonate
	HCl	hydrogen chloride
	MgSO ₄	magnesium sulfate
10	Na ₂ SO ₄	sodium sulfate
	DME	dimethoxyethane
	n-BuLi	n-butyllithium
	DMF	dimethylformamide
15	DCE	dichloroethane

Preparation of Key Intermediates

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

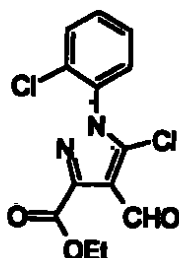


I-1a

20 A mixture of 2-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride (13.4g 75 mmol) and diethylacetylene dicarboxylate (12.0 ml 75 mmol) in dry ethanol (200 ml) was treated with solid potassium carbonate (20.7 g 150 mmol) and the resulting slurry mixture was heated at reflux for 5 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated down to about 150 ml. A 1N HCl (~100 ml) was added to the ethanol mixture to acidify the mixture. Added another 300 ml of water to precipitate out the solid product as an orange solid product I-1a (17.4g 87%) which was isolated by filtration, washed with water and dried in the oven overnight. ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.62 – 7.46 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.36 (t, 3H). MS (m/z) 267.3 (M+); HPLC (method A) retention time 1.7 min.

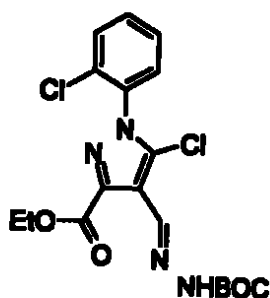
5 Preparation of Intermediate 5-Chloro-1-(2-chloro-phenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (I-1b).



I-1b

N,N-dimethylformamide (5.14 ml, 4 equiv) was added slowly to a phosphorus oxychloride (100 ml) solution of the pyrazolone intermediate I-1a (16.37 g, 61.38 mmol) at -25°C (room temperature). The resulting solution was refluxed for 24 hrs under nitrogen. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated down to ~50 ml, quenched with 800 ml of ice water (CAUTION: heat and gas evolution) and extracted with ethyl acetate (3x300 ml). The organic layer was dried and concentrated to give crude product. Silica gel purification with 15-20% acetone/hexane elution provided the desired product I-1b (7.96 g, 41%) as a waxy yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 7.58 – 7.39 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.49 (q, 2H), 1.42 (t, 3H). MS (m/z) 314.1 (M+H). HPLC retention time (RT): 2.4 min.

20 Preparation of Intermediate 3-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-2,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-one (I-1c).

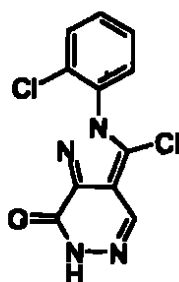


I-1c

42

- A mixture of the chloroaldehyde 11b (13.5 g 43.2 mmol) and t-butyl carbazate (5.7 g 43.2 mmol) in dry ethanol was refluxed overnight at ~80°C. After cooling the reaction down to room temperature the resulting white precipitate was filtered off while washing with cold ethanol to provide, after drying under vacuum
- 5 18.0 g (97%) of desired product 11c as white crystalline solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 4H), 4.42 (q, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (t, 3H), MS (m/z) 427.1 (M⁺) HPLC retention time (RT): 2.8 min.

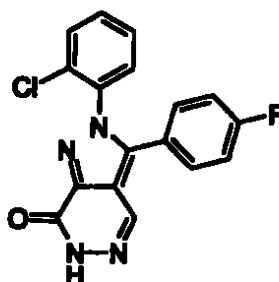
- 10 Preparation of Intermediate 3-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-2,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-one (1-1d).



1-1d

- A slurry of the hydrazone 11c (13.5 g 31.6 mmol) in acetic acid (200 ml) was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting precipitate was filtered and dried to provide 8.28 g (93%) of the desired
- 15 product 1-1d as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 4H), 4.42 (q, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (t, 3H). MS (m/z) 281.1 (M⁺) HPLC retention time (RT): 1.7 min.

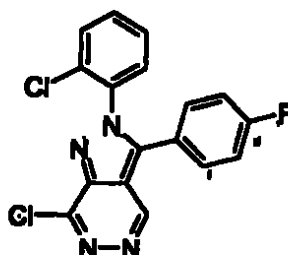
- 20 Preparation of Intermediate 2-(2-Chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-one (1-1e).



1-1e

A slurry of the chloride 1d (788.8 2.81 mmol) p-fluorobenzene boronic acid (550 mg 3.93 mmol) palladium tetrakis triphenyl phosphine (162 mg 0.14 mmol), and potassium carbonate (2M 4.2 ml 3 equiv) in 16:1 toluene ethanol (23.4 ml) was heated under N₂ at ~80°C overnight and at ~100°C for 6 hrs. The reaction was cooled to room temperature and diluted with 1N aqueous HCl (20 ml) extracted with dichloromethane (3x20 ml). The dichloromethane extracts were concentrated *in vacuo* to give a precipitate. The solid was filtered to provide the desired product 1e (848.9 mg, 89%) as pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (t, 2H). MS (m/z) 341.2 (M+). HPLC retention time (RT) 2.1 min.

Preparation of Intermediate 7-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine (1-1f).

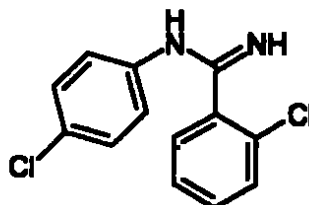


1-1f

A slurry of the pyridazinone 1e (1104 mg 3.24 mmol) in phosphorus oxychloride (15 ml) was heated at ~100°C for 3 hrs. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed under vacuum to provide the crude sticky residue. Saturated sodium bicarbonate was slowly added to give a chunky solid. Upon vigorous stirring a uniform suspended solid was formed which was filtered, rinsed with water and dried under vacuum to provide the desired product (1120 mg, 98%) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.7 – 7.30 (m, 7H); MS (m/z) 359.2 (M+H). Retention time (RT) 2.4 min.

43

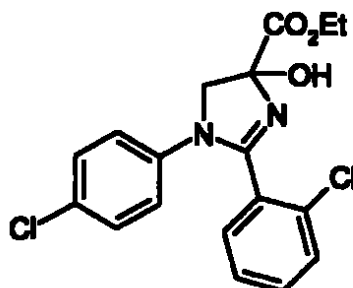
Preparation of Intermediate 2-Chloro-N-(4-chloro-phenyl)-benzamidine (I-2a).



I-2a

- 5 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.
- 10 during which time it became homogeneous. The reaction mixture was 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 resulting yellow solid was triturated with hexanes/ether (2:1). The product I-2a (25.1 g 66%) was used in the
- 15 next reaction without further purification.

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

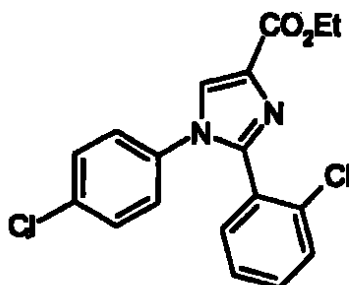


I-2b

- 20 A mixture of 2-chloro-N-(4-chloro-phenyl)-benzamidine (I-2a), 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 temperature, the
- 25 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 1-2b, as a dark red residue (36 g).

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



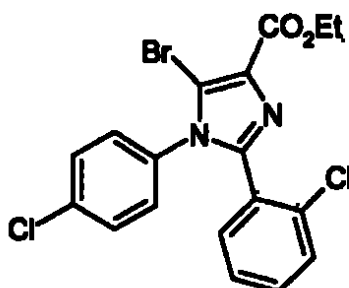
1-2c

The crude 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-2b, 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. 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 silica gel plug filtration using a solvent gradient of 2% EtOAc/CH₂Cl₂ to 10% EtOAc/CH₂Cl₂. The fractions containing the product were concentrated, and 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 1-2c (18.83 g, 69.7%).

98

44

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



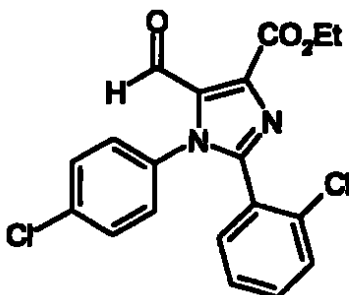
5

I-2d

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-2c**, 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 a yellow color. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x) and the combined extracts were dried and concentrated *in vacuo* to give the desired compound **I-2d** 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-2e).

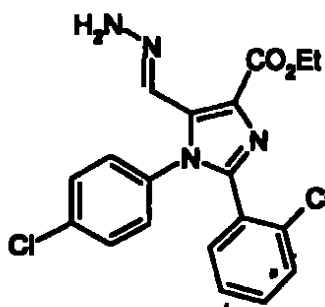
**I-2e**

To a solution of 5-bromo-1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (**I-2d**, 4.4 g, 0.01 mmol) in anhydrous THF (100 ml) at -78 °C was slowly added *tert*-butyl lithium (13 ml of 1.7 M solution in pentane, 0.22 mol). After 1 hour, DMF (7.7 ml, 0.1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 78 °C for 2.5 hours, quenched with sat'd aq. NH₄Cl (10 ml), 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

- 5 EtOAc/hexanes to give the desired product 1-2g as a pale yellow amorphous glass (2.0 g). 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).

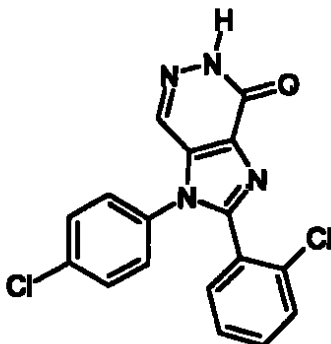
- 10 Preparation of Intermediate 1-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-hydrazone-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-2f).



1-2f

- A solution of 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1-2g, 102 mg, 0.26 mmol), aqueous hydrazine hydrate (50% solution, 0.6 mmol) and glacial acetic acid (1 drop) was heated under reflux in toluene (3 ml) for 18 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between CH₂Cl₂ and sat'd aq. NaHCO₃. The organic solution was dried and concentrated *in vacuo*. Purification using 2 mm chromatotron plates and a solvent gradient of 1:1 EtOAc/hexanes to 100% EtOAc provided the desired product 1-2f (R_f = 0.8, 100% EtOAc, 62 mg): +APCI MS (M+1) 403.1. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 1.40 (3H, t), 4.37 (2H, q), 5.80 (2H, br s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (3H, m), 8.40 (1H, s).

Preparation of Intermediate 2 (2-Chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl) 1,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (I-2g)



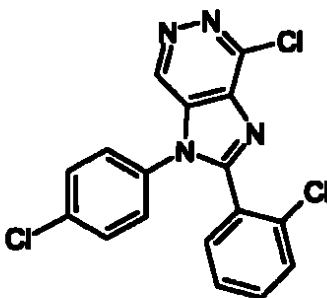
5

I-2g

A solution of 1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-5-hydrazonomethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (I-2f, 54 mg, 0.134 mmol) and glacial acetic acid (1 drop) in toluene (3 ml) was heated under reflux for 18 hours at which time a white solid precipitated out of solution. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified via 1 mm chromatotron plates using 100% EtOAc as solvent to give the desired product (I-2g) as a white solid (22 mg). +APCI MS (M+1) 357.1. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.18-7.48 (8H m), 8.01 (1H s), 10.60 (1H s).

15

Preparation of Intermediate 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazine (I-2h).

I-2h

A solution of 2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (I-2g, 22 mg, 0.082 mmol) in POCl₃ (3 ml) was heated under reflux for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in toluene and again

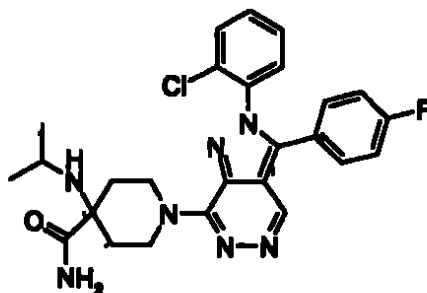
20

concentrated. This procedure was repeated twice. The residue was then taken up in CH_2Cl_2 , and H_2O was added. The pH of the aqueous solution was adjusted via addition of sat'd aq NaHCO_3 until the pH was neutral (~7). The CH_2Cl_2 layer was separated and the aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to give 12h as a pale yellow oil (22 mg): +APCI MS ($M+1$) 375 0/377,0 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.18-7.23 (2H m), 7.35-7.48 (5H m), 7.56-7.60 (1H m), 9.22 (1H s).

Example 1 illustrates the preparation of pyrazolopyridazine analogs having the general Formulae (I) and (III).

Example 1

Preparation of 1-[2-(2-Chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (1A-1).



1A-1

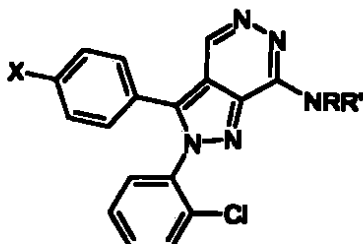
A mixture of the 1-benzyl-4-isopropylamino-4-piperidinecarboxamide (250 mg, 0.91 mmol) (commercially available from Aldrich Chemical, Milwaukee, WI), 10% palladium on charcoal (30% by weight, 81 mg) and formic acid (5 mmol) in methanol (4 ml) was stirred vigorously overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered through a celite pad and concentrated *in vacuo* to provide the product 4-carbamoyl-4-(isopropylamino)piperidine (191 mg, 90%) as a formic acid salt. A mixture of the chloride 11f (100 mg, 0.28 mmol), 4-carbamoyl-4-(isopropylamino)-piperidine (85 mg, 0.306 mmol) and triethylamine (0.13 ml, 0.92 mmol) in dry ethanol (2 ml) was refluxed for 3 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature and water was added to precipitate out solids. The filtrate was acidified and washed with ethylacetate to remove impurities. The aqueous layer was basified with 1 N NaOH and extracted with dichloromethane, dried and concentrated to give crude solid. This was combined with the filtered solids and purified using short plug silica.

38
46

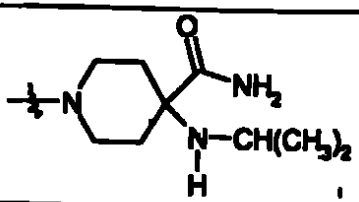
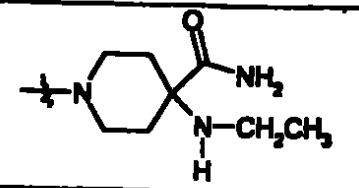
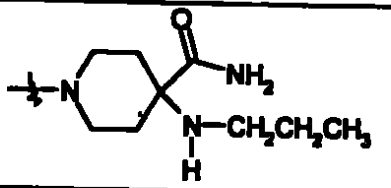
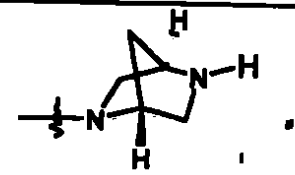
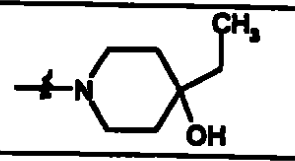
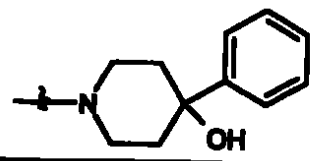
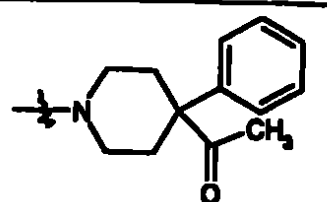
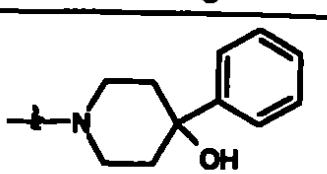
gel with 10% MeOH EtOAc as eluant to provide the desired product 1A-1 (46 mg 30%) as a white solid ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.68-7.41 (m, 6H), 7.19-7.14 (t, 2H), 4.42 (br d, 2H), 4.16-4.13 (br t, 2H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.83-1.80 (br d, 2H), 1.10 (d, 6H). MS (m/z) 524.5 (M+H), Ret time (RT), 1.7 min.

The compounds listed in Tables 1A and 1B 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. The compounds listed below were generally isolated as their free base and then converted to their corresponding hydrochloride salt prior to *in vivo* testing (if tested *in vivo*).

Table 1A



Example No.	X	-NRR'	MS (M+H)	HPLC Ret Time
1A-2	Cl		439.10	1.1
1A-3	Cl		564.10	1.7
1A-4	Cl		530.45	2.4

Example No.	X	-NRR'	MS (M+H)	HPLC Ret Time
1A-5	Cl		524.30	1.3
1A-6	Cl		510.30	1.4
1A-7	Cl		524.53	1.7
1A-8	F		420.30	1.8
1A-9	F		452.40	1.9
1A-10	F		500.40	2
1A-11	F		526.40	2.2
1A-12	Cl		516.30	2.6

X
47

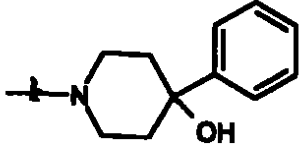
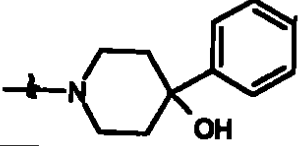
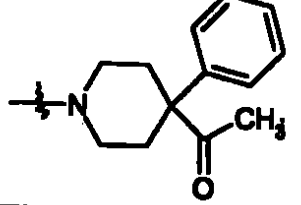
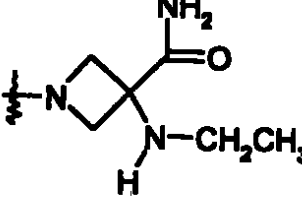
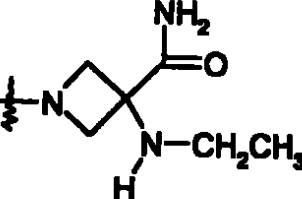
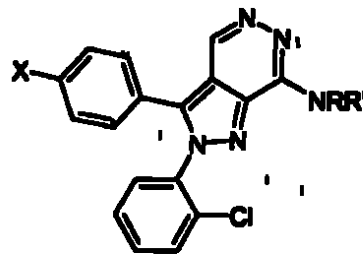
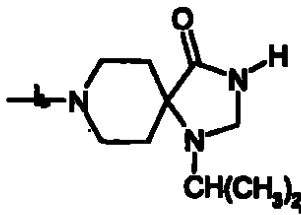
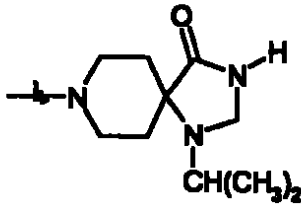
Example No.	X	-NRR'	MS (M+H)	HPLC Ret Time
1A-13	H		482.40	2.3
1A-14	CH ₃		496.40	2.6
1A-15	Cl		542.30	2.6
1A-16	Cl		482.3	1.7
1A-17	F		466.3	1.6

Table 1B



Example No.	X	-NRR'	¹ H NMR (400 Hz CD ₃ OD)
1A-18	F		δ 8.80 (s, 1H), 7.64-7.41 (m, 6H), 7.17 (t, 2H), 4.55-4.51 (br, 2H), 4.22-4.14 (br, 2H), 2.22-2.17 (br, 2H), 1.84-1.80 (br, 2H), 1.54 (q, 2H), 0.97 (t, 3H)
1A-19	F		δ 8.79 (s, 1H), 7.67-7.40 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.38 (br, 2H), 4.24 (br, 2H), 2.58-2.54 (q, 2H), 2.22-2.16 (br, 2H), 1.84-1.80 (br, 2H), 1.16-1.12 (t, 3H)
1A-20	F		δ 8.79 (s, 1H), 7.59-7.18 (m, 8H), 4.51-4.43 (br, 2H), 4.19-4.13 (br, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.79-1.12 (m, 10H)
1A-21	F		δ 8.79 (s, 1H), 7.70-7.16 (m, 8H), 4.68-4.61 (br, 2H), 3.92-3.88 (br, 2H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.20-2.16 (br, 2H), 1.86-1.83 (br, 2H), 1.78-1.71 (m, 4H)
1A-22	F		δ 8.80 (s, 1H), 7.70-7.16 (m, 8H), 4.50-4.42 (br, 2H), 4.18-4.14 (br, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21-2.12 (br, 2H), 1.84-1.76 (br, 2H)

32
48

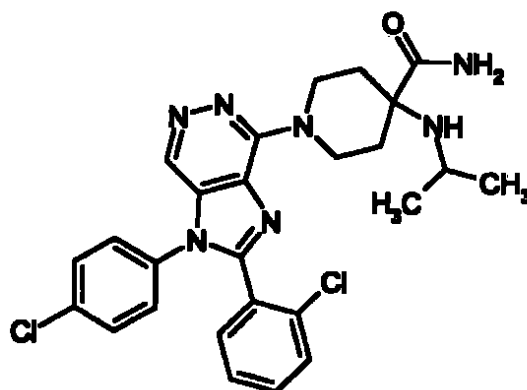
Example No.	X	NRR'	¹ H NMR (400 Hz CD ₃ OD)
1A-23	F		δ 8.80 (s, 1H) 7.70-7.18 (m, 8H) 4.76-4.72 (br, 2H) 4.27 (s, 2H) 4.25-4.20 (br, 2H) 3.19-3.16 (m, 1H) 2.02-1.95 (br, 2H) 1.88-1.84 (br, 2H) 1.08 (d, 6H)
1A-24	Cl		δ 8.81 (s, 1H) 7.71-7.37 (m, 8H) 4.76-4.73 (br, 2H) 4.27 (s, 2H) 4.25-4.21 (br, 2H) 3.18-3.14 (m, 1H) 2.04-1.96 (br, 2H) 1.92-1.86 (br, 2H) 1.09 (d, 6H)

Examples 2 and 3 illustrate the preparation of imidazo[4,5-d]pyridazine analogs having the general Formulae (II) and (IV)

5

Example 2

Preparation of 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide hydrochloride (2A-1).



•HCl

10

2A-1

A solution of 4-chloro-2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazine (1-2h, 11 mg, 0.29 mmol) 4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (6 mg, 0.032 mmol) and NEt₃ (8 μl, 0.06 mmol) in EtOH (1 ml) was heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with ethylene glycol (1.5 ml) and

15

NEt₃ (8 µl) was added. The reaction mixture was heated at 120 °C for 1.5 hours and at 100 °C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with H₂O. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x) and the combined organic extracts were washed with sat'd aq NaCl, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a chromatotron plate (1 mm) using 10:1 CH₂Cl₂/MeOH (NH₃) to give the free amine **2A-1** (8 mg) as a solid. +APCI MS (M+1) 523.9. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.08 (6H, d), 1.80-1.87 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.32-4.42 (2H, m), 7.30-7.70 (8H, m).

To a slurry of 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (**2A-1**, 8 mg) in CH₂Cl₂ was added HCl (4 M solution in dioxane, 8 µl). The reaction mixture was stirred for 0.25 hour and concentrated under vacuum to give the hydrochloride salt of **2A-1** as an amorphous solid.

The following compounds may be prepared using procedures analogous to those described above for the preparation of Compound **2A-1** using the appropriate starting materials which are available commercially or prepared by using preparations well-known to those skilled in the art:

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-methylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-methylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

5 1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[1-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

10 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-ethyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-methylamino-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide

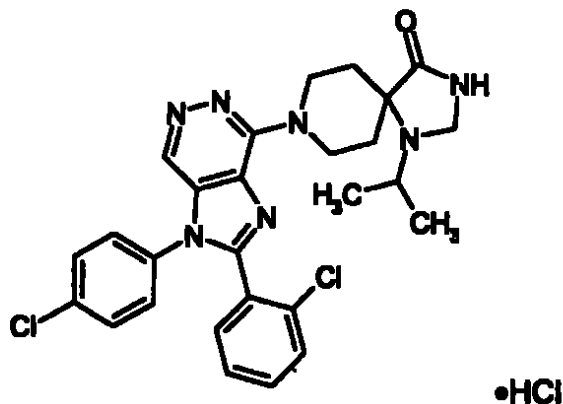
15 1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-ethylamino-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide and

1-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-3-isopropylamino-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide

20

Example 3

Preparation of 8-[2-(2-Chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one hydrochloride (3A-1)



3A-1

25

A solution of 4-chloro-2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazine (**1-2h**, 11 mg, 0.29 mmol), 1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (6 mg, 0.032 mmol) and NEt₃ (8 μ l, 0.06 mmol) in EtOH (1 ml) was heated under

reflux for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with ethylene glycol (1.5 ml) and NEt_3 (8 μl) was added. The reaction mixture was heated at 120 °C for 2 hours and at 80 °C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with H_2O . The aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x) and the combined organic extracts were washed with sat'd aq. NaCl, dried, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a chromatotron plate (1 mm) using 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (NH_3) to give the free amine 3A-1 (10 mg) as a solid. +APCI MS ($M+1$) 535.9. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 1.06 (6H, d), 1.82-1.98 (4H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 4.18-4.25 (2H, m), 4.28 (3H, s), 4.84-4.92 (2H, m), 6.20 (1H, s), 7.18-7.23 (2H, m), 7.35-7.47 (5H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 8.70 (1H, s).

To a solution of 8-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (3A-1, 10 mg) in CH_2Cl_2 was added HCl (4 M solution in dioxane, 10 μl). The reaction mixture was stirred for 0.25 hour and concentrated under vacuum to give the hydrochloride salt of 3A-1 as a white powder.

The following compounds may be prepared using procedures analogous to those described above for the preparation of Compound 3A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially or prepared by using preparations well-known to those skilled in the art.

2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-methyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one

2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one

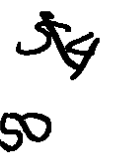
2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-7-methyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one

2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-7-methyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one and

2-[2-(2-chloro-phenyl)-1-(4-chloro-phenyl)-7-methyl-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-yl]-5-isopropyl-2,5,7-triaza-spiro[3.4]octan-8-one

PHARMACOLOGICAL TESTING

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
- DMSO dimethylsulfoxide
- 5 EDTA ethylenediamine tetracetic acid
- PBS – phosphate-buffered saline
- EGTA ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether) N N N N tetraacetic acid
- GDP guanosine diphosphate
- sc subcutaneous
- 10 po - orally
- ip - Intrapertoneal
- icv intra cerebro ventricular
- iv intravenous
- 15 [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
- 20 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

- Compounds 1A-1 through 1A-24, 2A-1 and 3A-1 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 0.2 nM to 21 nM. Selected 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 6 635-684 (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 ([³H] CP-55940 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 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. 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 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).

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 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 1ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM MgCl₂ and 1 mM EDTA). 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) and 25 µl were added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 30°C for 10 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 15 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) 20 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 25 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] CP-55940 was diluted in 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 30 to determine the appropriate tissue concentration and 200 µl 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 µl 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

5 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 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 benzamide, 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^{-6} M) for 10
15 minutes and challenged with the cannabinoid agonist CP-55940 (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 EC₉₅ calculations done using Prism™ by Graphpad.

Inverse agonism was measured in the absence of agonist.

20 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 hours in advance at 12500-cells per well on collagen coated 384 well black clear assay plates. Cells were incubated
25 for one hour with 4 μ M Fluo-4 AM (Molecular Probes) in DMEM (Gibco) containing 2.5 mM probenecid and pluronic acid (0.4%). The plates were then washed 3 times with HEPES-buffered saline (containing probenecid; 2.5 mM) to remove excess dye. After 20 min the plates were added to the FLIPR individually and fluorescence levels were continuously monitored over an 80 s period. Compound additions were made
30 simultaneously to all 384 wells after 20 s of baseline. Assays 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

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.

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. 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 CP-55940 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): 49-64 (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: $(CP/agonist - vehicle/agonist) / (vehicle/vehicle - vehicle/agonist)$. 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 CP-55940 (sc). Twenty-five minutes after the agonist injection, the mice were placed in clear acrylic cages (43.18 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 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 CP-55940 (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 CP-55940 (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 CP-55940 (sc). Forty-five minutes later each mouse was

SZ

53

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
5 test had a 40 second cut off. Data were presented as a percent reversal of the agonist induced analgesia.

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.

10 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
15 cycle.

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
20 positive control and a control group received vehicle alone (no 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
25 required. Food was provided to the 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 up
30 to four hours after food was provided. Compound efficacy was 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 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 G. E., Deltrich R. A. and Erwin V. G.) Research 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, 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: 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 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 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, BALB/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

58
54

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 test compound 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 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-cyclodextran 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 O_2 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 $\pm$ 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.

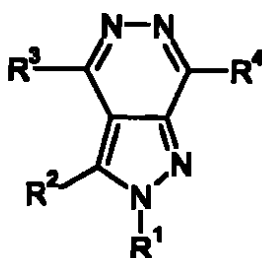
55

CLAIMS

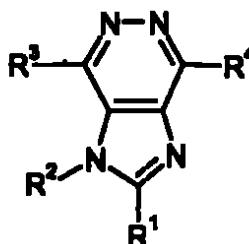
What is claimed is

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

5



(I)

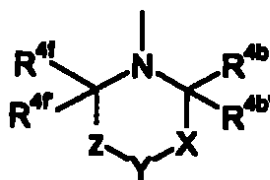
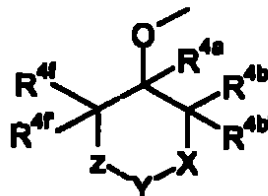


(II)

wherein

R¹ is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroarylR² is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl10 R³ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, or arylR⁴ is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)

IAIB15 where R^{4a} is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl

R^{4b} and R^{4b'} are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, H₂NC(O)-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

20

or either R^{4b} or R^{4c} taken together with R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} or R^{4f} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

5 X is a bond $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$ where R^{4c} and $\text{R}^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} or R^{4f} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

15 Y is oxygen, sulfur, $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$ where R^{4d} and $\text{R}^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

20 or R^{4d} and $\text{R}^{4d'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

25 Y is $-\text{NR}^{4e}$ where R^{4e} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₃)alkylsulfonyl-, (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

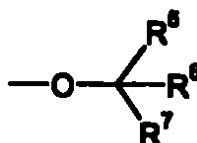
Z is a bond $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4a})(\text{R}^{4a'})-$ where R^{4a} and $\text{R}^{4a'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or either R^{4a} or $\text{R}^{4a'}$ taken together with R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge, and

R^{4d} and $\text{R}^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or either R^{4d} or $\text{R}^{4d'}$ taken together with R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

(ii) a group having Formula (IC)



IC

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, and R^7 is an optionally substituted (C₁-C₄)alkyl- or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen.

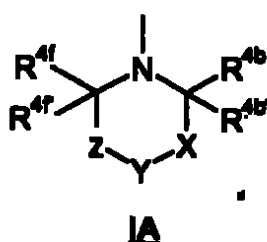
or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from

oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents, or

- (iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or 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.

2 The compound of Claim 1 wherein R⁴ is a group having Formula (IA)



where

- 15 R^{4b} and R^{4b'} are each independently hydrogen, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3-6 membered heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

20 or R^{4b} or R^{4b'} taken together with R^{4a}, R^{4c}, R^{4d} or R^{4e} forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge.

- 25 X is a bond, -CH₂CH₂-, or -C(R^{4c})(R^{4c'})-, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

57

or R^{4c} taken together with R^{4a} , R^{4d} , R^{4f} or R^{4g} forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

R^{4c} is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or R^{4c} taken together with R^{4a} , R^{4d} , R^{4f} or R^{4g} forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge.

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or -C(R^{4d})(R^{4g})-, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents, and

R^{4d} is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or R^{4d} and R^{4g} taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring, or a 4-6 membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring, and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents, and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen, or sulfur, or

Y is -NR^{4e}-, where R^{4e} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₃)alkylsulfonyl-, (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

Z is a bond $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{C}(\text{R}^{4a})(\text{R}^{4a'})-$ where R^{4a} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₂-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4a} taken together with R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$\text{R}^{4a'}$ is hydrogen, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or $\text{R}^{4a'}$ taken together with R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

R^{4b} and $\text{R}^{4b'}$ are each independently hydrogen, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

or R^{4b} or $\text{R}^{4b'}$ taken together with R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge,

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

3. The compound of Claim of 2 wherein

R^1 and R^2 are each independently a substituted phenyl

R^{4b} is hydrogen, an optionally substituted (C₁-C₃)alkyl, or taken together with R^{4a} , $\text{R}^{4a'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge,

$\text{R}^{4b'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C₁-C₃)alkyl, or taken together with R^{4a} , $\text{R}^{4a'}$, R^{4c} or $\text{R}^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge.

R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1 - C_3)alkyl, or taken together with R^{4b} , R^{4c} , or R^{4e} forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1 - C_3)alkyl, or taken together with R^{4b} , R^{4c} , or R^{4e} forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge

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

4 The compound of Claim 2 or 3 wherein

X is $-C(R^{4c})(R^{4d})-$ where R^{4c} and R^{4d} are each independently hydrogen

- 10 $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from (C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl-NH-C(O)- or $((C_1$ - C_4)alkyl) $_2$ N-C(O)- where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

or either R^{4c} or R^{4d} taken together with R^{4b} , R^{4e} , R^{4f} or R^{4g} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge

- 15 Y is $-NR^{4e}$ where R^{4e} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1 - C_6)alkyl, (C_3 - C_6)cycloalkyl, (C_1 - C_3)alkylsulfonyl, (C_1 - C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1 - C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1 - C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

- 20 Z is $-C(R^{4e})(R^{4f})-$ where R^{4e} and R^{4f} are each independently hydrogen, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from (C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl-NH-C(O)- or $((C_1$ - C_4)alkyl) $_2$ N-C(O)- where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

- 25 or either R^{4e} or R^{4f} taken together with R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} or R^{4g} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge

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

5 The compound of Claim 2 or 3 wherein Y is $-C(R^{4d})(R^{4e})-$ where R^{4d} is

- 30 hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1 - C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1 - C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1 - C_4)alkyl) $_2$ N-C(O)-, (C_1 - C_6)alkylamino-, $((C_1$ - C_4)alkyl) $_2$ amino-, (C_3 - C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1 - C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1 - C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully

saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents,

R^{4a} is hydrogen, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1-C_6)alkyl$, acyl, $(C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-$, $(C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-$, $(C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or R^{4a} and $R^{4a'}$ taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring, a 5-6 membered lactone ring or a 4-6 membered lactam ring where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

15

6 The compound of Claim 4 or 5 wherein

X is a bond or $-C(R^{4a})(R^{4a'})-$ where R^{4a} and $R^{4a'}$ are each hydrogen and

Z is a bond or $-C(R^{4a})(R^{4a'})-$ where R^{4a} and $R^{4a'}$ are each hydrogen

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

20

7 The compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6 wherein R^1 and R^2 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,

25

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

8. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of any one of the preceding Claims, a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or a solvate or hydrate of said compound or said salt, (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier and (3) an optional additional pharmaceutical agent.

30

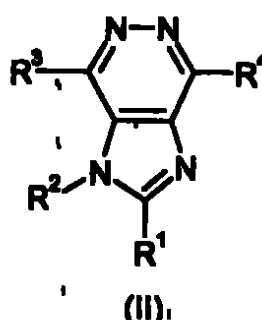
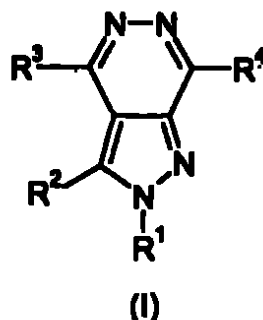
9 The composition of Claim 8 wherein said additional pharmaceutical agent is a nicotine receptor partial agonist, an opioid antagonist, a dopaminergic agent, an ADHD agent, or an anti-obesity agent.

5 10 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 or 6,
a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of
10 said compound or said salt.

11 A method for treating a disease condition or disorder modulated by a cannabinoid receptor antagonist in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment two separate pharmaceutical compositions
15 comprising
(i) a first composition comprising a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier and
(ii) a second composition comprising at least one additional
20 pharmaceutical agent and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier

12 The method of Claim 11 wherein said at least one additional pharmaceutical agent is a nicotine receptor partial agonist, an opioid antagonist, a
25 dopaminergic agent, an ADHD agent, or an anti-obesity agent.

13 The use of a compound of Formula (I) or (II) in the manufacture of a medicament for treating a disease condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist
30



wherein

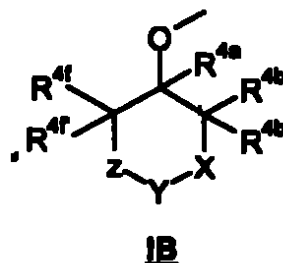
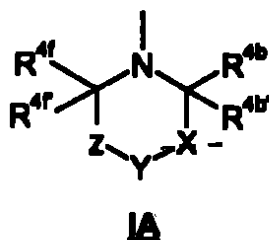
R^1 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl

R^2 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl

5 R^3 is hydrogen (C₁-C₄)alkyl halo-substituted (C₁-C₄)alkyl or aryl

R^4 is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



10 where R^{4a} is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl;

R^{4b} and R^{4c} are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, ((C₁-C₄)alkyl)₂amino-, (C₂-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

20 or either R^{4b} or R^{4c} taken together with R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} or R^{4f} forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge.

X is a bond -CH₂CH₂- or -C(R^{4g})(R^{4h})-, where R^{4g} and R^{4h} are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-

62X

60

di(C₁-C₄)alkylamino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

5 or either R^{4c} or R^{4c} taken together with R^{4d}, R^{4d}, R^{4e} or R^{4e} forms a bond a methylene bridge or an ethylene bridge

Y is oxygen sulfur -C(O)- or -C(R^{4d})(R^{4e})- where R^{4d} and R^{4e} are each independently hydrogen cyano hydroxy amino H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- di(C₁-C₄)alkylamino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

15 or R^{4d} and R^{4e} taken together form a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring a 3-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring a 5-6 membered lactone ring or a 4-6 membered lactam ring, where said carbocyclic ring said heterocyclic ring said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted with one or more substituents and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen nitrogen or sulfur or

20 Y is -NR^{4e}- where R^{4e} is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₁-C₃)alkylsulfonyl- (C₁-C₃)alkylaminosulfonyl- di(C₁-C₃)alkylaminosulfonyl- acyl (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)- aryl and heteroaryl where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

25 Z is a bond -CH₂CH₂- or -C(R^{4e})(R^{4e})- where R^{4e} and R^{4e} are each independently hydrogen cyano hydroxy amino H₂NC(O)- or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy acyloxy acyl (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)- (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)- ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)- (C₁-C₆)alkylamino- di(C₁-C₄)alkylamino- (C₃-C₆)cycloalkylamino- acylamino- aryl(C₁-C₄)alkylamino- heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino- aryl heteroaryl a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring where said moiety is optionally substituted with one or more substituents

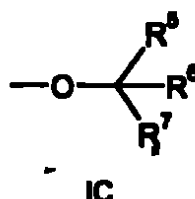
30

or either R^{4a} or R^{4b} taken together with R^{4b} R^{4c} R^{4d} or R^{4e} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge, and

R^{4f} and R^{4g} are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$ or a chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, acyloxy, acyl, (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-, (C₁-C₄)alkyl-NH-C(O)-, ((C₁-C₄)alkyl)₂N-C(O)-, (C₁-C₆)alkylamino-, di(C₁-C₄)alkylamino-, (C₃-C₆)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C₁-C₄)alkylamino-, heteroaryl(C₁-C₄)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a 3-6 membered partially or fully saturated heterocycle, and a 3-6 membered partially or fully saturated carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents.

or either R^{4f} or R^{4g} taken together with R^{4b} R^{4c} R^{4d} or R^{4e} forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

(ii) a group having Formula (IC)



15

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, and R^7 is an optionally substituted (C₁-C₄)alkyl or an optionally substituted 4-6 membered partially or fully saturated heterocyclic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen.

20

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5-6 membered lactone, 4-6 membered lactam, or a 4-6 membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted with one or more substituents.

25

(iii) an amino group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₄)alkyl, a partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, and a fully or partially saturated heterocycle, where said moiety is optionally substituted with one or more substituents, or

30

(iv) an (C₁-C₆)alkyl group having attached thereto at least one chemical moiety selected from the group consisting of hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, (C₁-

65
61

C₆)alkylamino, dl((C₁-C₆)alkyl)amino, (C₁-C₃)alkylsulfonyl, (C₁-C₃)alkylsulfamyl, dl((C₁-C₃)alkyl)sulfamyl, acyloxy, a partially or fully saturated heterocycle, and a partially or fully saturated carbocyclic ring, where said chemical moiety is optionally substituted with one or more substituents.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

/IB2004/001888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/4985 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARTH F "Cannabinoid receptor agonists and antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol 8, no 3, March 1998 (1998-03), pages 301-313, XP002150850 ISSN 1354-3776 the whole document	1-13
A	GOYA P ET AL "RECENT ADVANCES IN CANNABINOID RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol 10 no 10, 2000, pages 1529-1538, XP001036546 ISSN 1354-3776 the whole document	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 relating 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.
- Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2004

Date of mailing of the international search report

17/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Weisbrod, T

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos pirazolopindazina e imidazopindazina sustituidos como ligandos del receptor de cannabinoides en particular antagonistas del receptor CB1 y a los usos de los mismos para tratar enfermedades afecciones y/o trastornos modulados por los antagonistas del receptor de cannabinoides

ANTECEDENTES

10 La obesidad es un asunto de salud pública de gran importancia a causa de su creciente predominio y los riesgos de salud asociados La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC) que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad El IMC se calcula mediante el peso en kilogramos dividido por la
15 altura en metros cuadrados (kg/m^2) El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29 kg/m^2 y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30 kg/m^2 Véase por ejemplo National Heart, Lung and Blood Institute Clinical Guidelines on the Identification Evaluation and Treatment of
20 Overweight and Obesity in Adults The Evidence Report, Washington DC U S Department of Health and Human Services N° de publicación NIH 98-4083 (1998)

 El aumento de la obesidad es preocupante a causa de los riesgos de salud excesivos asociados con la obesidad incluyendo enfermedad cardiaca
25 coronaria apoplejías hipertensión diabetes mellitus de tipo 2 dislipidemia

apnea del sueño osteoartritis enfermedad de la vesícula biliar depresión y ciertas formas de cáncer (por ejemplo endometrial de mama próstata y colon) Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad hacen de ella la segunda causa principal de muerte prevenible en los Estados Unidos e
5 confiere un efecto económico y psicosocial significativo en la sociedad Véase McGinnis M Foege WH "Actual Causes of Death in the United States " JAMA, 270, 2207-12 (1993)

Actualmente la obesidad está reconocida como una enfermedad crónica que requiere tratamiento para reducir sus riesgos de salud asociados Aunque
10 la pérdida de peso es un resultado de tratamiento importante una de las principales metas del tratamiento de la obesidad es mejorar los valores cardiovasculares y metabólicos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad Se ha demostrado que una pérdida del 5-10% de peso corporal puede mejorar sustancialmente los valores metabólicos tales
15 como glucosa en sangre presión sanguínea y concentraciones de lípidos Por tanto se cree que una reducción intencionada del 5-10% en el peso corporal puede reducir la morbilidad y la mortalidad

Los fármacos de prescripción disponibles en la actualidad para controlar la obesidad generalmente reducen el peso induciendo a la saciedad o
20 disminuyendo la absorción de grasas de la dieta La saciedad se consigue aumentando los niveles sinápticos de norepinefrina serotonina o ambas Por ejemplo la estimulación de los subtipos del receptor de serotonina 1b 1d y 2c y de los receptores 1- y 2-adrenérgicos disminuye la ingesta de comida regulando la saciedad Véase Bray GA, "The New Era of Drug Treatment.
25 Pharmacologic Treatment of Obesity Symposium Overview Obes Res 3

- (supl 4) 415s-7s (1995) Los agentes adrenérgicos (por ejemplo dietilpropión benzfetamina fendimetrazina mazindol y fentermina) actúan modulando los receptores centrales de norepinefrina y dopamina a través de la promoción de la liberación de catecolamina. Los fármacos adrenérgicos de pérdida de peso más antiguos (por ejemplo anfetamina metanfetamina y fenmetrazina) que se centran fuertemente en las vías de dopamina ya no se recomiendan debido al riesgo de su abuso. La fenfluramina y la dexfenfluramina ambos agentes serotoninérgicos usados para regular el apetito ya no están disponibles para su uso.
- 10 Más recientemente se han sugerido antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides CB1 como supresores potenciales del apetito. Véase por ejemplo Amone M y col "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716 an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors" Psychopharmacol 132, 104-106 (1997) Colombo G y col
- 15 "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716" Life Sci. 63 PL113 PL117 (1998) Simiand J y col SR141716 a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmoset Behav. Pharmacol 9 179-181 (1998) y Chaperon F y col "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the
- 20 Establishment of Place Conditioning in Rats" Psychopharmacology 135, 324-332 (1998) Para una revisión sobre los moduladores de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 véase 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
- 25 (2000)

49

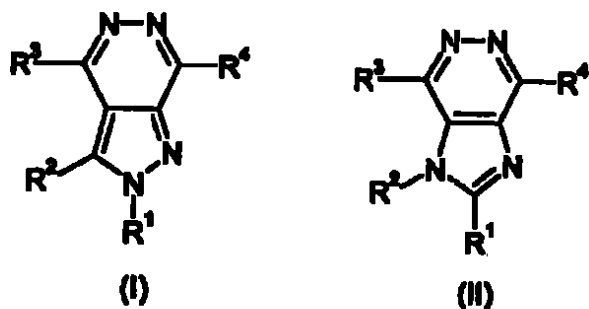
65

Aunque se están realizando investigaciones aún existe una necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para reducir o prevenir la ganancia de peso

Además de la obesidad también existe una necesidad no satisfecha de
5 tratamiento del abuso del alcohol El alcoholismo afecta a aproximadamente
10 9 millones de hombres y 4 4 millones de mujeres en los Estados Unidos.
Aproximadamente 100 000 muertes al año se han atribuido al abuso o a la
dependencia del alcohol Los riesgos de salud asociados con el alcoholismo
incluyen control motriz y toma de decisiones alterados cáncer enfermedad
15 hepática defectos de nacimiento enfermedad cardíaca interacciones
fármaco/fármaco pancreatitis y problemas interpersonales Los estudios han
suguido que el tono cannabinoide endógeno juega un papel crítico en el
control de la ingesta de etanol Se ha demostrado que el antagonista del
receptor de CB1 endógeno SR 141716a bloquea la ingesta voluntaria de etanol
15 en ratas y ratones Véase Amone M y col "Selective Inhibition of Sucrose
and Ethanol Intake by SR141716 an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1)
Receptors" Psychopharmacol 132 104-106 (1997) Para una revisión véase
Hungund B L y B S Basavarajappa "Are Anandamide and Cannabinoid
Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence" Alcohol &
20 Alcoholism 35(2) 126-133 2000

Los tratamientos actuales para el abuso o dependencia del alcohol
generalmente padecen de inconformidad o hepatotoxicidad potencial por lo
tanto existe una gran necesidad no satisfecha de un tratamiento más eficaz
del abuso/dependencia del alcohol

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o (II) que actúan como ligandos del receptor de cannabinoides (en particular antagonistas del receptor de CB1)



5

en la que

R¹ es un anillo opcionalmente sustituido o un heteroanillo opcionalmente sustituido (preferiblemente R¹ es un fenilo sustituido más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo (preferiblemente cloro o fluoro) alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido (preferiblemente alquilo fluoro-sustituido) y ciano más preferiblemente R¹ es 2-clorofenilo 2-fluorofenilo 2,4-diclorofenilo 2-fluoro-4-clorofenilo 2-cloro-4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo)

15

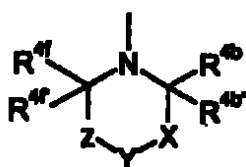
R² es un anillo opcionalmente sustituido o un heteroanillo opcionalmente sustituido (preferiblemente R² es un fenilo sustituido más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo (preferiblemente cloro o fluoro) alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido (preferiblemente alquilo fluoro-sustituido) y ciano más preferiblemente R² es 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo)

20

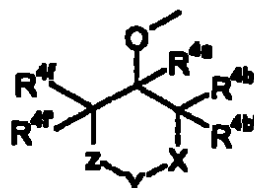
R^3 es hidrógeno alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) halo-sustituido o anilo

R^4 es

(i) un grupo que tiene la Fórmula (IA) o la Fórmula (IB)



IA



IB

5 en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3)

cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidrox amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6)- (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4) anilo heteroarilo un heterociclo de 3 -6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

15 o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomados junto con R^{4a} R^{4c} $R^{4c'}$ o $R^{4c''}$ forman un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

X es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ donde cada uno de R^{4c} y $R^{4c'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidrox amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6)- di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6) acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril alquilamino (C_1-C_4)- anilo

heteroanillo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomados junto con R^{4a} $R^{4a'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forman un enlace un
5 enlace puente metileno o un enlace puente etileno

Y es oxígeno azufre $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4d'})$ donde cada uno de R^{4d} y $R^{4d'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil
10 (C_1-C_4))₂N-C(O)- alquilamino (C_1-C_6)- di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- ari-alquilamino (C_1-C_4)- heteroari-alquilamino (C_1-C_4)- anillo heteroanillo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 3-6
15 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros donde dicho anillo heterocíclico dicho anillo lactona y dicho anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes y dicho anillo lactona y dicho anillo lactama contienen
20 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o

Y es $-NR^{4d'}$ - donde $R^{4d'}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquil (C_1-C_3)sulfonilo- alquilamino (C_1-C_3)sulfonilo- di-alquilamino (C_1-

C₃)sulfonilo- acilo alquil (C₁-C₆)-O-C(O)- arilo y heteroarilo donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

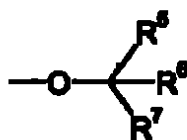
Z es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4a})(R^{4a'})- donde cada uno de R^{4a} y R^{4a'} es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) acloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- di-alquilamino (C₁-C₄)- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- ari-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4a} o R^{4a'} tomados junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

cada uno de R^{4f} y R^{4f'} es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) acloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄) NH-C(O) (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- di-alquilamino (C₁-C₄)- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- ari-alquilamino (C₁-C₄)- heteroarilalquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4f} o R^{4f'} tomados junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

(ii) un grupo que tiene la Fórmula (IC)



Ic

donde cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es un alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado opcionalmente sustituido que
 5 contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados juntos forman una lactona de 5-6 miembros lactama de 4-6 miembros o un heterociclo de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados
 10 independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno donde dicha lactona dicha lactama y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes o

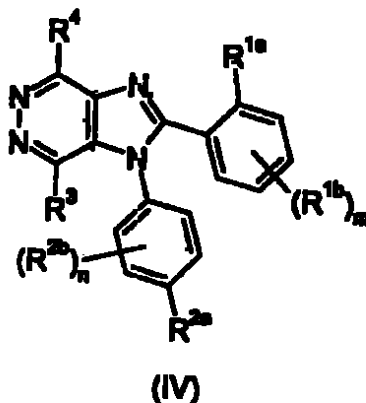
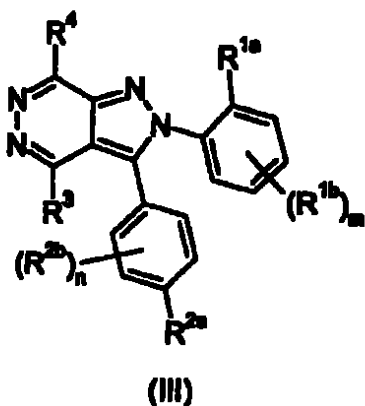
(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8) aril-alquilo
 15 (C_1-C_4) un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado hidroalquilo (C_1-C_8) alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_8) heteroarilalquilo (C_1-C_3) y un heterociclo total o parcialmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos un profármaco del
 20 compuesto o de la sal o un solvato o hidrato del compuesto la sal o el profármaco

En otra realización de la presente invención se proporcionan compuestos de Fórmula (III) o (IV)

71

71



en las que

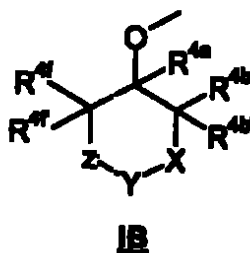
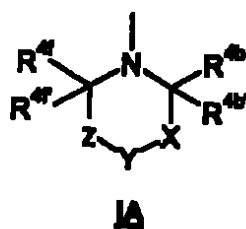
cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} es independientemente halo, alcoxi (C_1 - C_4), alquilo (C_1 - C_4), alquilo (C_1 - C_4) halo-sustituido o ciano

5 cada uno de n y m es independientemente 0, 1 ó 2

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), alquilo (C_1 - C_4) halo-sustituido o anilo y

R^4 es

(i) un grupo que tiene la Fórmula (IA) o la Fórmula (IB)



10 en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_3)

cada uno de R^{4b} y R^{4c} es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1 - C_6), alcoxi (C_1 - C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1 - C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1 - C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1 - C_4)) $_2N-C(O)-$, alquilamino (C_1 - C_6)-, (alquil (C_1 - C_4)) $_2$ amino-, cicloalquilamino (C_3 - C_6)-, aclamino, aril alquilamino (C_1 - C_4)-

15

heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- 5 o R^{4b} o R^{4b'} tomados junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

- X es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4c})(R^{4c'})- donde cada uno de R^{4c} y R^{4c'} es independientemente hidrógeno ciano hidroxil amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- di-alquilamino (C₁-C₄)- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho
- 10 resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4c} o R^{4c'} tomados junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

- Y es oxígeno azufre -C(O)- o -C(R^{4d})(R^{4d'})- donde cada uno de R^{4d} y R^{4d'} es independientemente hidrógeno ciano hidroxil amino H₂NC(O)- o un
- 20 resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- di-alquilamino (C₁-C₄)- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado

y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4d} y R^{4d} tomados juntos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros donde el anillo carbocíclico el anillo heterocíclico el anillo lactona y el anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes y el anillo lactona y el anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o

Y es NR^{4e} - donde R^{4e} es un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquil (C_1-C_3)-sulfonilo alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo- di-alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo- acilo alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- anilo y heteroanilo donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

Z es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ donde cada uno de R^{4e} y $R^{4e'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- alquilamino (C_1-C_6)- di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril alquilamino (C_1-C_4)- anilo heteroanilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

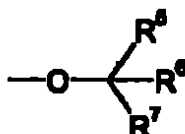
o R^{4a} o $R^{4a'}$ tomado junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

5 cada uno de R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxilamino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6)- di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6

10 miembros parcial o totalmente saturado donde dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

(ii) un grupo que tiene la Fórmula (IC)



IC

15

donde cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es alquilo (C_1-C_4)- alquilo (C_1-C_4)- halo-sustituido alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)- alquilamino (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)- di-alquilamino (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado

20 que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno

o R^5 y R^6 o R^7 tomados juntos forman una lactona de 5-6 miembros lactama de 4-6 miembros o un heterociclo de 4-6 miembros parcial o

75

totalmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno donde dicha lactona dicha lactama y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

5 (iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈) arilalquilo (C₁-C₄) un cicloalquilo (C₃-C₈) parcial o totalmente saturado hidroxialquilo (C₁-C₈) alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₈) heteroarilalquilo (C₁-C₃) y un heterociclo total o
10 más sustituyentes o

(iv) un grupo alquilo (C₁-C₈) que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por hidroxí alcoxi (C₁-C₈) amino alquilamino (C₁-C₈) di(alquil (C₁-C₈))-amino alquil (C₁-C₃)-sulfonilo alquil (C₁-C₃)-sulfamilo di(alquil (C₁-C₃))sulfamilo aciloxi un heterociclo parcial
15 o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado donde dicho resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos un profármaco del compuesto o la sal o un solvato o hidrato del compuesto la sal o el
20 profármaco

Un compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) (II) (III) o (IV) en la que R⁴ es un grupo de Fórmula (IA) Preferiblemente cada uno de R^{4a} y R^{4b} es independientemente hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por
25 alquilo (C₁-C₈) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil

(C₁-C₄))₂N-C(O)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4b} o R^{4b'} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un
5 enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

X es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4c})(R^{4c'})- donde R^{4c} es hidrógeno ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O) alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N C(O)- alquilamino (C₁-C₆)-
10 (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4c} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace
15 un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y R^{4c'} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O) arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o
20 totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4c'} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

Y es oxígeno azufre -C(O)- o -C(R^{4d})(R^{4d'})- donde R^{4d} es hidrógeno ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo
25 compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-

C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)-
 (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- aril-alquilamino
 (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6
 5 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6
 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes y R^{4d} es hidrógeno H₂NC(O)- o un
 resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) acilo
 alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- arilo
 heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un
 10 anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el
 resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4d} y R^{4d}
 tomados juntos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o
 totalmente saturado un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o
 totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de
 15 4-6 miembros donde el anillo carbocíclico el anillo heterocíclico el anillo
 lactona y el anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más
 sustituyentes y el anillo lactona y el anillo lactama contienen opcionalmente un
 heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o

Y es -NR^{4d} donde R^{4d} es un hidrógeno o un resto químico
 20 seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₆)
 alquil (C₁-C₃)-sulfonilo- alquilamino (C₁-C₃)-sulfonilo- di-alquilamino (C₁-C₃)-
 sulfonilo- acilo alquil (C₁-C₆)-O-C(O) arilo y heteroarilo donde el resto está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

Z es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4e})(R^{4e})- donde R^{4e} es hidrógeno
 25 ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo

- compuesto por alquilo (C₁-C₈) alcoxi (C₁-C₆) acloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4a} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y R^{4e'} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo
- 10 compuesto por alquilo (C₁-C₈) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4e'} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o
- 15 R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y cada uno de R^{4f} y R^{4f'} es independientemente hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un
- 20 anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4f} o R^{4f'} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un profármaco del compuesto o la sal o un solvato o hidrato del
- 25 compuesto la sal o el profármaco

Preferiblemente R^{4b} es hidrógeno un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4a} $R^{4a'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno R^{4b} es hidrógeno un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4a} $R^{4a'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un
5 enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno R^{4f} es hidrógeno un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y R^{4f} es hidrógeno un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente
10 metileno o un enlace puente etileno y aún más preferiblemente R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno

Cuando Y es $-NR^{4d'}$ entonces $R^{4d'}$ es preferiblemente un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquil (C_1-C_3)-sulfonilo alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo di-
15 alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo acilo alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- arilo y heteroarilo donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (más preferiblemente $R^{4d'}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquil (C_1-C_3)-sulfonilo alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo di-
alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo acilo alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y heteroarilo donde
20 el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente alquil (C_1-C_3)-sulfonilo alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo di-
alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo acilo y alquil (C_1-C_6)-O-C(O) están opcionalmente sustituidos con 1-3 átomos de flúor y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo compuesto por cloro fluoro alcoxi (C₁-C₃) alquilo (C₁-C₃) y alquilo (C₁-C₃) fluoro-sustituido

X es -C(R^{4c})(R^{4c'})- donde cada uno de R^{4c} y R^{4c'} es independientemente hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- o (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- donde el resto está
5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4c} o R^{4c'} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

Z es -C(R^{4a})(R^{4a'})- donde cada uno de R^{4a} y R^{4a'} es independientemente
10 hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- o (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4a} o R^{4a'} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

15 Cuando Y es -C(R^{4d})(R^{4d'})- entonces R^{4d} es hidrógeno ciano hidroxilamino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O) (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O) alquilamino (C₁-C₆)- (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino anil-alquilamino (C₁-C₄)-
20 heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente R^{4d} es amino alquilamino (C₁-C₆) di-alquilamino (C₁-C₄) cicloalquilamino (C₃-C₆) acilamino
25 anil-alquilamino (C₁-C₄)- o heteroaril-alquilamino (C₁-C₄) más preferiblemente

81

61

R^{4d} es amino alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-C_4) cicloalquilamino (C_3-C_6) y

R^{4e} es hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente R^{4e} es alquilo (C_1-C_6) $H_2NC(O)-$ alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- o anillo más preferiblemente R^{4e} es $H_2NC(O)-$ alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-)

o R^{4d} y R^{4e} tomados juntos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros donde el anillo carbocíclico el anillo heterocíclico el anillo lactona y el anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes y el anillo lactona y el anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre

X es un enlace o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ donde cada uno de R^{4c} y $R^{4c'}$ es hidrógeno y Z es un enlace o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ donde cada uno de R^{4e} y $R^{4e'}$ es hidrógeno

En otra realización preferida de un compuesto en el que Y es $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno R^{4d} es hidrógeno hidroxilo amino o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo

- (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) acloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- y d -alquilamino (C₁-C₄)- donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente R^{4d} es hidrógeno hidroxí amino o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi (C₁-C₆)
- 5 acilo alquilamino (C₁-C₆) y di-alquilamino (C₁-C₄)) y R^{4e} es hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) anilo y heteroarilo donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente R^{4e} es hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) y anilo donde el
- 10 resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes) En esta realización X es preferiblemente C(R^{4c})(R^{4c'})- donde cada uno de R^{4c} y R^{4c'} es independientemente hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o R^{4c} o R^{4c'} tomado junto con R^{4e} o R^{4e'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno (preferiblemente cada uno de R^{4c} y R^{4c'} es
- 15 hidrógeno o R^{4c} o R^{4c'} tomado junto con R^{4e} o R^{4e'} forma un enlace) y Z es preferiblemente -C(R^{4b})(R^{4b'})- donde cada uno de R^{4b} y R^{4b'} es independientemente hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido o R^{4b} o R^{4b'} tomado junto con R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno (preferiblemente cada uno de R^{4b} y R^{4b'} es
- 20 hidrógeno o R^{4b} o R^{4b'} tomado junto con R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace)

En otra realización más preferida de un compuesto de fórmula (I) (II) (III) o (IV) en la que Y es -C(R^{4d})(R^{4d'})- R^{4b} R^{4b'} R^{4f} y R^{4f'} son todos hidrógeno y R^{4d} y R^{4d'} tomados juntos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o

25 totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de

4-6 miembros donde el anillo carbocíclico el anillo heterocíclico el anillo lactona y el anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes y el anillo lactona o el anillo lactama contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre
 5 (preferiblemente R^{4d} y R^{4e} tomados juntos forman un anillo lactama de 5-6 miembros donde el anillo lactama está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno u oxígeno) En esta realización X es preferiblemente un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ donde cada uno de R^{4c} y
 10 $R^{4c'}$ es independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado junto con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno (más preferiblemente X es un enlace o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ donde cada uno de R^{4c} y $R^{4c'}$ es hidrógeno) y Z es preferiblemente un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ donde cada uno de R^{4e} y
 15 $R^{4e'}$ es independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado junto con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno (más preferiblemente Z es un enlace o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ donde cada uno de R^{4e} y $R^{4e'}$ es hidrógeno)

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula
 20 (I) (II) (III) o (IV) en la que R^4 es un grupo de Fórmula (IB) en la que R^{4a} es como se ha definido anteriormente R^{4b} es hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O) alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- alquilamino (C_1-C_6)- (alquil (C_1-C_4))₂amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril alquilamino (C_1-C_4)-
 25

heteroaril-alkilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- 5 R^{4b} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente
- 10 sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4b} o R^{4b'} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

- X es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4c})(R^{4c'})- donde R^{4c} es hidrógeno ciano hidroxil amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el
- 15 grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- aril-alkilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alkilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6
- 20 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4c} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y R^{4c'} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo
- 25 compuesto por alquilo (C₁-C₆) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6

- miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4c} tomado junto con R^{4e} R^{4f} o R^{4f} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno
- 5 (preferiblemente X es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4g})(R^{4c})-$ donde cada uno de R^{4e} y R^{4c} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6))
- Y es oxígeno azufre $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4f})-$ donde R^{4d} es hidrógeno ciano hidroxilo amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-
- 10 $C(O)-$ alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- alquilamino (C_1-C_6)- (alquil (C_1-C_4))₂amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente
- 15 sustituido con uno o más sustituyentes y R^{4f} es hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el
- 20 resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4d} y R^{4f} tomados juntos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros donde el anillo carbocíclico el anillo heterocíclico el anillo
- 25 lactona y el anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes y el anillo lactona y el anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o

Y es $-NR^{4d}-$ donde R^{4d} es un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquil (C_1-C_3)-sulfonilo- alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo- di-alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo- acilo alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- arilo y heteroarilo donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente Y es $-NR^{4d}-$ donde R^{4d} es un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquil (C_1-C_3)-sulfonilo- alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo- di-alquilamino (C_1-C_3)-sulfonilo- acilo alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- arilo y heteroarilo donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes)

Z es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ donde R^{4e} es hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O) alquilamino (C_1-C_6)- (alquil (C_1-C_4))₂amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4e} tomado junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y $R^{4e'}$ es hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O) arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6

miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes o R^{4a} tomado junto con R^{4b} R^{4b} R^{4c} o R^{4c} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno
5 (preferiblemente Z es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4a})(R^{4c})$ donde cada uno de R^{4a} y R^{4c} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6))

R^{4f} es hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-
10 C(O)- alquilamino (C_1-C_6)- (alquil (C_1-C_4))₂amino- cicloalquilamino (C_3-C_6) acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y

15 R^{4f} es hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado donde el resto está opcionalmente
20 sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4f} o R^{4f} tomado junto con R^{4b} R^{4b} R^{4c} o R^{4c} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un profármaco del compuesto o la sal o un solvato o hidrato del compuesto la sal o el
25 profármaco

Otra realización más de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) (II) (III) o (IV) en la que R^4 es un grupo de Fórmula (IC) en la que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es alquilo (C_1-C_4)- alquilo (C_1-C_4)- halo-sustituido alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)- alquilamino (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)- di-alquilamino (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados juntos forman una lactona de 5-6 miembros una lactama de 4-6 miembros o un heterociclo de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno donde la lactona la lactama y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un profármaco del compuesto o la sal o un solvato o hidrato del compuesto la sal o el profármaco Preferiblemente cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es alquilo (C_1-C_4)

Los compuestos preferidos de Fórmula (I) o (III) incluyen

amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pindazin-7-il]-4-ciclohexilamino-piperidina-4-carboxílico

4-bencil-1 [3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pindazin-7-il]-piperidin-4-ol

amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pindazin-7-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pindazin-7-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico

- amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-propilamino-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico
- 5 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-propilamino-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-ciclohexilamino-piperidina-4-carboxílico
- 10 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-pirrolidin-1-il-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico
- 15 8-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-1-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona
- 8-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-1-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona
- 2-(2-cloro-fenil)-7-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazina
- 20 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-etil-piperidin-4-ol
- 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-ol

90

- 1-{1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H* pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-il}-etanona
- 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-ol
- 5 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-fenil-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-ol
- 1-[2-(2-cloro-fenil) 3-*p*-tolil-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-ol
- 10 1-{1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-il}-etanona
- amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7 il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico y
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico
- 15 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un hidrato o solvato del compuesto o la sal
- Los compuestos más preferidos de Fórmula (I) o (III) incluyen
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7 il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico
- 20 amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7 il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7-il]-4-propilamino-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2*H*-pirazolo[3 4-*d*]pindazin-7 il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico
- 25

amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazolo[3 4-d]pindazin-7-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico

1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazolo[3 4-d]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-ol

5 1-[1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazolo[3 4-d]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-il]-etanona

1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazolo[3 4-d]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-ol y

10 1-[1-[3-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazolo[3 4-d]pindazin-7-il]-4-fenil-piperidin-4-il]-etanona

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un hidrato o solvato del compuesto o la sal

Los compuestos preferidos de Fórmula (II) o (IV) incluyen

15 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4 5-d]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2 4-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4 5-d]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2 4-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4 5-d]pindazin-4-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico

20 amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2 4-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4 5-d]pindazin-4-il]-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2 fluoro-fenil)-1H-imidazo[4 5-d]pindazin-4-il]-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico

25 amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2 fluoro-fenil)-1H-imidazo[4 5-d]pindazin-4-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico

- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- 5 amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-metilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- 10 amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-metilamino-azetidina-3-carboxílico
- 15 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-etil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-metilamino-pirrolidina-3-carboxílico
- 20 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-etilamino-pirrolidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-pirrolidina-3-carboxílico

2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-5-metil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona

2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-5-isopropil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona

5 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-5-isopropil-7-metil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona

2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-5-isopropil-7-metil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona

10 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-5-isopropil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona y

8-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-1-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un hidrato o solvato del compuesto o la sal

15 Los compuestos más preferidos de Fórmula (II) o (IV) incluyen

amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico

amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico

20 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-metilamino-azetidina-3-carboxílico

amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-metilamino-pipendina-4-carboxílico

25 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-etilamino-pipendina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico y

8-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-1-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros quirales por consiguiente los especialistas en la técnica apreciarán que todos los estereoisómeros (por ejemplo enantiómeros y
10 diastereoisómeros) de los compuestos ilustrados y discutidos en este documento están dentro del alcance de la presente invención. Además las formas tautoméricas de los compuestos también están dentro del alcance de la presente invención. Los especialistas en la técnica reconocerán que los restos químicos tales como alfa-amino éter o una alfa-cloro amina pueden ser
15 demasiado inestables para aislarse por lo tanto tales restos no forman parte de esta invención

En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente
20 aceptable. Preferiblemente la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en este documento). Los agentes preferidos incluyen agonistas parciales del receptor de nicotina, antagonistas opioides (por
25 ejemplo naltrexona y nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo

95 ~~97~~

apomorfina) agentes para el trastorno de actividad y déficit de atención (ADHD) (por ejemplo Ritalin™ Strattera™ Concerta™ y Adderall™) y agentes anti-obesidad (descritos a continuación en este documento)

En otra realización más de la presente invención se proporciona un
5 procedimiento para tratar una enfermedad afección o trastorno modulado por un antagonista del receptor cannabinoide (en particular un receptor de CB1) en animales que incluye la etapa de administrar a un animal en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (o una composición farmacéutica del mismo)

10 Las enfermedades afecciones y/o trastornos modulados por los antagonistas del receptor de cannabinoides incluyen trastornos alimenticios (por ejemplo trastorno alimenticio por atracones anorexia y bulimia) pérdida o control del peso (por ejemplo reducción en la ingesta de calorías o comida y/o supresión del apetito) obesidad depresión depresión atípica trastornos
15 bipolares psicosis esquizofrenia adicciones conductuales supresión de comportamientos relacionados con una gratificación (por ejemplo evitar situaciones condicionadas tales como supresión de preferencia de situaciones condicionadas inducidas por cocaína y morfina) abuso de sustancias trastornos adictivos impulsividad alcoholismo (por ejemplo abuso adicción
20 y/o dependencia del alcohol incluyendo tratamiento de la abstinencia reducción de las ansias y prevención de la recaída de ingesta de alcohol) abuso del tabaco (por ejemplo adicción suspensión y/o dependencia de fumar incluyendo tratamiento de reducción de las ansias y prevención de la recaída de fumar tabaco) demencia (incluyendo pérdida de memoria enfermedad de
25 Alzheimer demencia por la edad demencia vascular alteración cognitiva

100

96

- moderada disminución cognitiva relacionada con la edad y trastorno neurocognitivo moderado) disfunción sexual en el varón (por ejemplo dificultad eréctil) trastornos de ataques epilepsia inflamación trastornos gastrointestinales (por ejemplo disfunción de la movilidad gastrointestinal o propulsión intestinal) trastornos por déficit de atención (ADD/ADHD) enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II En una realización preferida el procedimiento se usa en el tratamiento de pérdida de peso obesidad bulimia ADD/ADHD enfermedad de Parkinson demencia alcoholismo y/o abuso del tabaco
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen agonistas parciales del receptor de nicotina antagonistas opioides (por ejemplo naltrexona (incluyendo depósito de naltrexona) antabuse y nalmefeno) agentes dopaminérgicos (por ejemplo apomorfina)
- 15 agentes ADD/ADHD (por ejemplo clorhidrato de metilfenidato (por ejemplo Ritalin™ y Concerta™) atomoxetina (por ejemplo Strattera™) y anfetaminas (por ejemplo Adderall™)) y agentes anti-obesidad tales como inhibidores de apo-B/MTP inhibidores de la 11β-hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11β-HSD tipo 1) péptido YY₃₋₃₆ o análogos del mismo agonistas de MCR-4
- 20 agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoaminas agentes simpaticomiméticos agonistas de receptor β₃ adrenérgico agonistas del receptor de dopamina análogos del receptor de la hormona estimulante de melanocitos agonistas del receptor de 5-HT_{2c}, antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina leptina análogos de leptina agonistas
- 25 del receptor de leptina antagonistas del receptor de galanina inhibidores de

lipasa agonistas del receptor de bombesina antagonistas del receptor de neuropéptido-Y (por ejemplo antagonistas del receptor NPY-5 tales como los descritos en este documento a continuación) agentes tiromiméticos deshidroepiandrosterona o análogos de la misma antagonistas del receptor de glucocorticoides antagonistas del receptor de orexina agonistas del receptor del péptido-1 tipo glucagón factores neurotróficos ciliares antagonistas de la proteína humana relacionada con el agutí antagonistas del receptor de grelina antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3 y agonistas del receptor de neuromedina U y similares

- 10 La terapia de combinación puede administrarse en forma de (a) una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención al menos un agente farmacéutico adicional descrito en este documento y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una
15 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 este documento y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable Las composiciones farmacéuticas pueden
20 administrarse de manera simultánea o secuencial y en cualquier orden

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona un kit farmacéutico para su uso por un consumidor para tratar enfermedades afecciones y trastornos modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides en un animal El kit comprende a) una forma de dosificación
25 apropiada que comprende un compuesto de la presente invención y b)

instrucciones que describen un procedimiento para usar la forma de dosificación para tratar enfermedades afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides (en particular el receptor CB1)

- 5 Otra realización más 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 este documento y
- 10 (ii) un vehículo excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y c) un recipiente

Definiciones

- Como se usa en este documento el término alquilo se refiere a un radical hidrocarburo de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser
- 15 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 *i*-butilo *s*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo 1-metilbutilo 2-metilbutilo 3-metilbutilo neopentilo 3,3-dimetilpropilo hexilo 2-metilpentilo y similares). De igual forma, la porción
- 20 alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi acilo (por ejemplo alcanofilo) alquilamino di-alquilamino y alquiltio tiene la misma definición que antes. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido" el radical alcano o resto alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes
- 25 halógeno tales como percloro o perfluoroalquilo) seleccionados

- independientemente entre el grupo de sustituyentes indicado a continuación en la definición de "sustituido". "Alquilo halo-sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo fluorometilo difluorometilo trifluorometilo perfluoroetilo y similares). Cuando
- 5 están sustituidos los radicales alcano o restos alquilo están sustituidos preferiblemente con 1 a 3 sustituyentes fluoro o 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_3) cicloalquilo (C_3-C_6) alqueno (C_2-C_3) anillo heteroarilo heterociclo de 3 a 6 miembros cloro ciano hidroxilo alcoxi (C_1-C_3) alcoxilo amino alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-
- 10 C_4) aminocarboxilato (es decir alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-) hidroxilo-alquilamino (C_2-C_3) o ceto (oxi) y más preferiblemente de 1 a 3 grupos fluoro o 1 sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1-C_3) cicloalquilo (C_3-C_6) anillo (C_6) heteroarilo de 6 miembros heterociclo de 3 a 6 miembros alcoxi (C_1-C_3) alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_2)
- 15 La expresión "anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado" (también denominado cicloalquilo parcial o totalmente saturado) se refiere a anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y que puede existir en forma de un único anillo anillo bicíclico o anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8
- 20 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 designa como
- 25 opcionalmente sustituido el grupo cicloalquilo parcial o totalmente saturado

puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes indicado posteriormente en la definición de "sustituido". Un anillo carbocíclico sustituido también incluye grupos en los que el anillo carbocíclico se condensa a un anillo fenilo (por ejemplo indanilo). El grupo carbocíclico puede unirse a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono dentro del sistema de anillos carbocíclicos. Cuando está sustituido, el grupo carbocíclico está sustituido preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_3), alquidenilo (C_1-C_6), anillo heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxilo, amino, alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_4), aminocarboxilato (es decir alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-) hidroxil-alquilamino (C_2-C_3) o ceto (oxi) y más preferiblemente 1 ó 2 de los sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_2), heterociclo de 3 a 6 miembros, flúor, alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_4) o di-alquilamino (C_1-C_2). De igual forma, cualquier porción cicloalquilo de un grupo (por ejemplo cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) tiene la misma definición que antes.

La expresión "anillo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado" (también denominado heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado) se refiere a anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) seleccionados

independientemente entre azufre oxígeno o nitrógeno Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o totalmente saturados incluyen grupos tales como epoxi azindinilo tetrahidrofuranilo dihidrofuranilo dihidropiridinilo pirrolidinilo *N*-metilpirrolidinilo imidazolidinilo imidazolinilo piperidinilo

5 piperazinilo pirazolidinilo *2H*-piranilo *4H*-piranilo *2H*-cromenilo oxazinilo morfolino tiomorfolino tetrahidrotienilo 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y similares Cuando se indica como opcionalmente sustituido el grupo heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar sin

10 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes indicado a continuación en la definición de "sustituido" Un anillo heterocíclico sustituido incluye grupos en los que el anillo heterocíclico se condensa a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenzofuranilo 2,3-dihidroindolilo 2,3-dihidrobenzotiofenilo 2,3-dihidrobenzotiazolilo etc.)

15 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 hidroxilo alcoxi (C_1-C_3) arilo amino alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-C_3) aminocarboxilato (es decir alquil (C_1-C_3)-O-

20 C(O)-NH-) o ceto (oxi) y más preferiblemente con 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 heterocíclico puede unirse a una entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos del anillo dentro del sistema de anillos heterocíclicos

25 De igual forma cualquier porción heterociclo de un grupo (por ejemplo alquilo

102

heterociclo-sustituido heterociclocarbonilo etc.) tiene la misma definición que antes

La expresión "anillo carbocíclico aromático" se refiere a restos aromáticos que tienen un único anillo (por ejemplo fenilo) o un sistema de anillos condensados (por ejemplo naftaleno antraceno fenantreno etc.) Un grupo anillo típico es un anillo o anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros. Cuando se indican como "opcionalmente sustituidos" los grupos anillo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes indicado posteriormente en la definición de "sustituido". Los grupos anillo sustituidos incluyen una cadena de restos aromáticos (por ejemplo bifenilo terfenilo fenilnaftalilo etc.) Cuando están sustituidos los restos aromáticos están sustituidos preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_1-C_4) alquenilo (C_2-C_3) anillo heteroanillo heterociclo de 3 a 6 miembros bromo cloro fluoro yodo ciano hidroxilo alcoxi (C_1-C_4) arioxi amino alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-C_3) o aminocarboxilato (es decir alquil (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 anillo puede unirse a una entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono del sistema de anillos aromáticos. De igual forma la porción anillo (es decir resto aromático) de un aroilo aroiloxi (es decir (aril)-C(O)-O-) alquilo aril-sustituido y así sucesivamente tiene la misma definición que antes.

127
103

La expresión "heteroarilo o "anillo heteroaromático" se refiere a restos aromáticos que contienen a' menos un heteroátomo (por ejemplo oxígeno azufre nitrógeno o combinaciones de los mismos) en el sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros (por ejemplo pirrolilo piridilo pirazolilo indolilo indazolilo tienilo furanilo benzofuranilo oxazolilo imidazolilo tetrazolilo triazinilo pirimidilo pirazinilo tiazolilo purinilo bencimidazolilo quinolinilo isoquinolinilo benzotiofenilo benzoxazolilo etc.) El resto heteroaromático puede contener un único anillo o un sistema de anillos condensados. Un único anillo heteroarilo típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre y nitrógeno y un sistema de anillos heteroarilo condensados típico es un sistema de anillos 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 sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes indicado posteriormente en la definición de sustituido. Cuando están sustituidos los restos heteroaromáticos están sustituidos preferiblemente 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 hidroxil alcoxi (C₁-C₄) arilo amino alquilamino (C₁-C₆) di-alquilamino (C₁-C₃) 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 hidroxil alcoxi

Xeg

104

(C₁-C₄) alquilamino (C₁-C₄) o di-alquilamino (C₁-C₂) El grupo heteroarilo puede unirse a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos del sistema de anillos aromáticos (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 5 pirid-6-ilo) De igual forma la porción heteroarilo (es decir el resto heteroaromático) de un heteroarilo (es decir (heteroaril)-C(O)-O-) o alquilo heteroaril-sustituido y similares tiene la misma definición que antes

El término "acilo" se refiere a grupos alquilo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado arilo y carbonilo sustituido con heteroarilo Por ejemplo acilo incluye 10 grupos tales como alcanilo (C₁-C₈) (por ejemplo formilo acetilo propionilo butirilo valerilo caproilo t-butilacetilo etc.) cicloalquil (C₃-C₈)-carbonilo (por ejemplo ciclopropilcarbonilo ciclobutilcarbonilo ciclopentilcarbonilo ciclohexilcarbonilo etc.) carbonilo heterocíclico (por ejemplo 15 pirrolidinilcarbonilo pirrolid-2-ona-5-carbonilo piperidinilcarbonilo piperazinilcarbonilo tetrahidrofuranilcarbonilo etc.) aroilo (por ejemplo benzilo) y heteroarilo (por ejemplo tofenil-2-carbonilo tofenil-3-carbonilo furanil-2-carbonilo furanil-3-carbonilo 1H-pirrol-2-carbonilo 1H-pirrol-3-carbonilo benzo[b]tofenil-2-carbonilo etc.) Además la porción alquilo 20 cicloalquilo heterociclo arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas anteriores Cuando se indica como "opcionalmente sustituido" el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de 25 sustituyentes indicado posteriormente en la definición de "sustituido" o la

105
Xep

porción alquilo cicloalquilo heterociclo anilo y heteroanilo del grupo acilo puede estar sustituida como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferida y más preferida respectivamente

El término sustituido abarca y permite específicamente una o más
5 sustituciones que son comunes en la técnica Sin embargo generalmente se entiende por los especialistas en la técnica que los sustituyentes deberían seleccionarse para que no afecten de manera adversa a las características farmacológicas del compuesto o para que no interfieran de forma adversa con el uso del medicamento Los sustituyentes adecuados para cualquiera de los
10 grupos definidos anteriormente incluyen alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) alquienilo (C_2-C_6) alquilidenilo (C_1-C_6) anilo heteroanilo heterociclo de 3 a 6 miembros halo (por ejemplo cloro bromo yodo y fluoro) ciano hidroxí alcoxi (C_1-C_6) anloxi sulfhidrilo (mercapto) alquilitio (C_1-C_6) arilitio amino mono- o di-alquilamino (C_1-C_6) sales amónicas cuaternarias aminoalcoxi (C_1-C_6)
15 aminocarboxilato (es decir alquil (C_1-C_6)-O-C(O) NH-) hidroxí-alquilamino (C_1-C_6) amino-alquilitio (C_1-C_6) cianoamino nitró carbamilo (C_1-C_6) ceto (oxi) acilo alquil (C_1-C_6)-CO₂- glicolilo glicilo hidrazino guanilo sulfamilo sulfonilo sulfínico tio-alquil (C_1-C_6)-C(O)- tio-alquil (C_1-C_6)-CO₂- y combinaciones de los mismos En el caso de combinaciones sustituidas tales como "anilalquilo (C_1-
20 C_6) sustituido puede estar sustituido el grupo anilo o el grupo alquilo o tanto el grupo anilo como el grupo alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituciones perhalo) Un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido con anilo o heteroanilo puede ser un anillo condensado (por ejemplo indanilo
25 dihidrobenzofuranilo dihidroindolilo etc.)

112

106

El término **solvato** se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula (I) (II) (III) o (IV) (incluyendo profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica y se conocen por ser inocuas para el receptor por ejemplo agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales reactivos del compuesto. Por ejemplo un grupo protector de amino es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). De igual forma 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 sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo comunes incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso véase T. W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Nueva York, 1991.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene una 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
5 retarda el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad afección o trastorno particular descrito en este documento

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

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero a tratar con
15 la misma

Los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan tratamiento tanto preventivo es decir profiláctico como paliativo

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

Como se usa en este documento el término "antagonista" incluye tanto antagonistas totales como antagonistas parciales así como agonistas inversos

El término "receptor CB-1" se refiere al receptor de cannabinoides de tipo 1 acoplado a proteína G

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se indique específicamente otra cosa) se refiere a compuestos de Fórmula (I)
5 Fórmula (II) Fórmula (III) o Fórmula (IV) (incluyendo compuestos de Fórmula II-A, IV-A, II-B y IV-B) 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 a todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) tautómeros y compuestos
10 marcados isotópicamente

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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 los antagonistas del
15 receptor de cannabinoides

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a otros bien conocidos en la técnica química particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Los materiales de partida están disponibles generalmente de
20 fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo se preparan mediante los procedimientos descritos generalmente en Louis F Fieser y Mary Fieser Reagents for Organic Synthesis, v 1-19 Wiley Nueva York (1967-1999 ed) o
25 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 4 Aufl ed Springer-Verlag

Berlin incluyendo los suplementos (también disponibles por la base de datos online Beilstein))

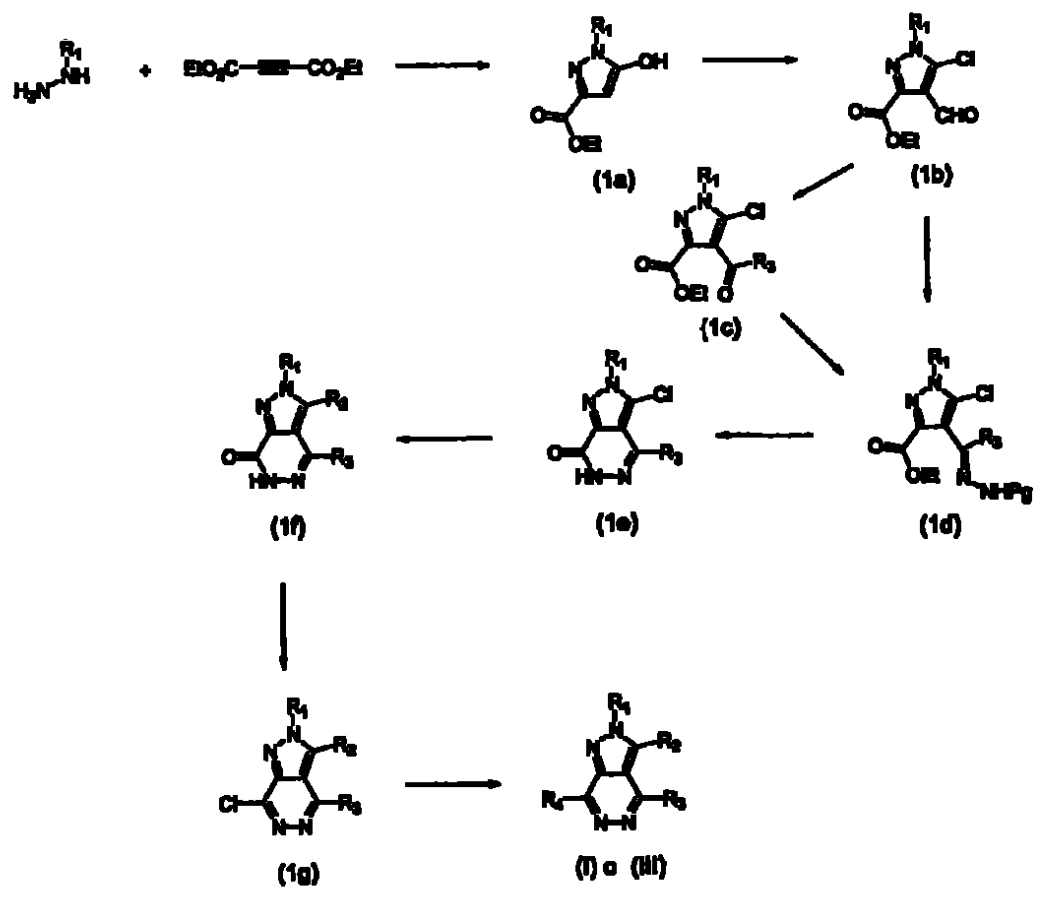
Para propósitos ilustrativos los esquemas de reacción que se representan a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales véase la sección de Ejemplos mostrada a continuación. Los especialistas en la técnica apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se discuten a continuación pueden ser sustituidos fácilmente por otros materiales de partida y reactivos proporcionando una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente en vista de esta descripción usando la química convencional bien conocida por los especialistas en la técnica.

En la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de funcionalidad remota (por ejemplo amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benzyloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenil-metilenooxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un especialista en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso

110

véase T W Greene Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley y Sons Nueva York 1991

El Esquema I mostrado a continuación ilustra un procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención de Fórmula (I) o (III)



5

Esquema I

Como se ha indicado anteriormente el clorhidrato de hidrazina deseado puede hacerse reaccionar primero con dicarboxilato de dietilacetileno en un disolvente polar (por ejemplo etanol) en condiciones de reflujo produciendo el intermedio pirazolona **(1a)** Los compuestos hidrazina adecuados están

- disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los derivados de pirazolona pueden sintetizarse usando procedimientos análogos a los descritos en Acta Chemica Hungarica 122 (3-4) 211-15 (1986)
- 5 Después la pirazolona (1a) puede tratarse con oxiclورو de fósforo en un disolvente polar (por ejemplo dimetilformamida (DMF)) produciendo el cloroaldehído (1b). Los derivados de cloroaldehído pueden sintetizarse usando procedimientos análogos a los descritos en Journal of Heterocyclic Chemistry, 27 (2) 2434-5 (1990). El cloroaldehído (1b) puede hacerse reaccionar con un
- 10 reactivo organometálico de alquilo o anilo tal como dialquilmagnesio cloruro o bromuro de alquilmagnesio y cloruro o bromuro de anilmagnesio proporcionando el alcohol intermedio que puede oxidarse a la cetona (1c) usando reactivos de oxidación tales como clorocromato de piridinio (PCC), CrO_3 , condiciones de oxidación de Swern y otras bien conocidas por los
- 15 especialistas en la técnica. Las condiciones para la adición de reactivos organometálicos son como las descritas en Heterocycles, 53 (2) 381-386 (2000). Las condiciones de oxidación son como las descritas en Heterocycles, 29 (10), 381-386 (1989). Después la hidrazona (1d) puede formarse a partir del cloroaldehído (1b) o la cetona (1c) haciendo reaccionar el cloroaldehído
- 20 (1b) o la cetona (1c) con una hidrazina protegida usando un procedimiento análogo al descrito en Pharmazie 54 (2) 106-111 (1999). Los grupos protectores preferidos incluyen *t*-butilcarbamoilo, bencilo, benciloxycarbamoilo, acetilo y similares. El uso de *t*-butilcarbamoilo se prefiere por su facilidad de desprotección durante la ciclación. Después la hidrazona (1d) puede
- 25 calentarse a 60-100°C en disolventes ácidos tales como ácido acético, HCl o

112

112

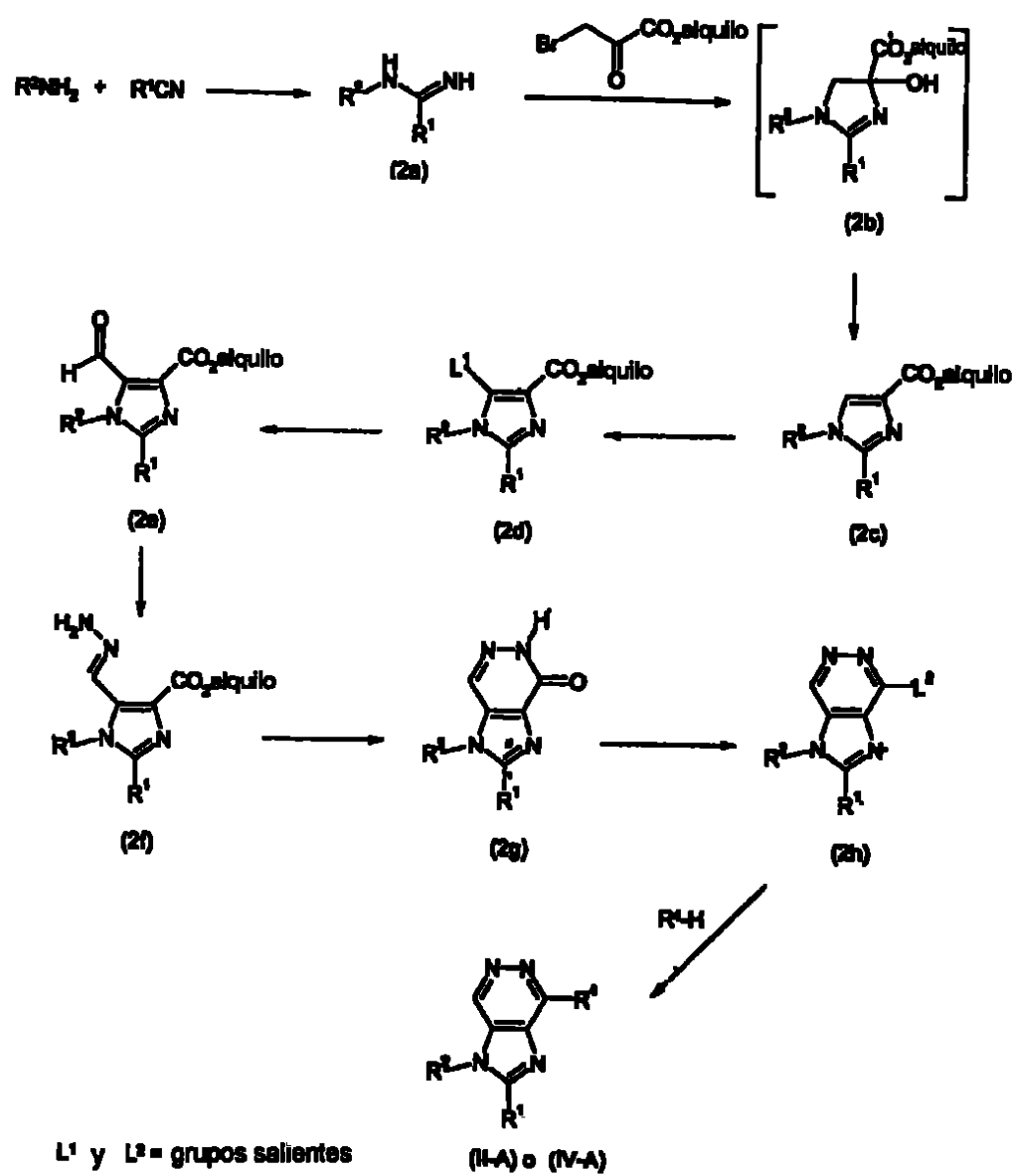
pTsOH en DMF dioxano o tolueno proporcionando la piridazinona (1e)
Después la piridazinona (1e) puede hacerse reaccionar con un ácido arilbórico
adecuado de acuerdo con los procedimientos descritos en Tetrahedron, 56
5499 (2000) usando *tetraquis* trifenilfosfina como catalizador proporcionando
5 la piridazinona sustituida con arilo deseada (1f) También pueden usarse otras
condiciones de reacción de Suzuki para preparar la arilpiridazinona (1f) (véase
por ejemplo Chem. Rev 2457 (1995) y las referencias citadas en ese
documento)

La piridazinona (1f) puede convertirse fácilmente en el cloruro de
10 piridazina (1g) calentando la piridazinona (1f) en oxiclورو de fósforo (puro) en
un disolvente adecuado tal como dicloroetano Pueden usarse otros reactivos
de halogenación (por ejemplo POBr₃ y SOCl₂) conocidos en la bibliografía
para preparar la piridazina halogenada (1f) También pueden prepararse otros
grupos salientes tales como los grupos sulfonato (por ejemplo triflato y
15 mesilato) usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la
técnica y usarse para fabricar los compuestos finales en el esquema anterior
Por ejemplo el cloruro (1f) puede prepararse de acuerdo con Indian Journal of
Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 29B
(10) 966-9 (1990)

20 Finalmente la cloropiridazina puede hacerse reaccionar con un
nucleófilo de amina en presencia de una base en un disolvente adecuado a de
25°C a 100°C proporcionando la aminopiridazina deseada (I) o (III) Pueden
usarse diversos tipos de bases para esta reacción Las bases adecuadas
incluyen trietilamina diisopropilamina carbonato potásico carbonato sódico

fluoruro potásico y similares Los disolventes adecuados incluyen etanol DMF DMSO tolueno y similares

El Esquema II mostrado a continuación ilustra un procedimiento para preparar compuestos de la presente invención de Fórmula (II) o (IV) donde R³ es hidrógeno



114

Esquema II

- El intermedio (2a) puede prepararse tratando la amina apropiada que tiene el grupo R^2 deseado con trimetilaluminio en condiciones atmosféricas inertes seguido de condensación con el cianuro apropiado que tiene el grupo
- 5 R^1 deseado Las aminas adecuadas incluyen fenil aminas sustituidas (por ejemplo 4-clorofenilamina 4-fluorofenilamina 4-bromofenilamina 4-yodofenilamina 4-cianofenilamina y similares) pirdin-2-ilamina pirdin-3-ilamina pirdin-4-ilamina pirdinilaminas sustituidas (por ejemplo 2-dimetilaminopirdin-5-ilamina 2-metoxipirdin-5-ilamina 5-cloropirdin-2-
- 10 ilamina 5-metilpirdin-2-ilo 5-metoxipirdin-2-ilamina 3-cloropirdin-4-ilamina 2-N-morfolinilpirdin-5-ilo y similares) y otras aril y heteroaril aminas sustituidas o no sustituidas disponibles en el mercado o fácilmente sintetizables. Los compuestos ciano adecuados incluyen benzonitrilos sustituidos (por ejemplo 2-clorobenzonitrilo 2-fluorobenzonitrilo 2 metoxibenzonitrilo 2-
- 15 metilbenzonitrilo 2,4-diclorobenzonitrilo 2,4-difluorobenzonitrilo 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo 2-cloro-4-metilbenzonitrilo 2,4-dimetoxibenzonitrilo 2-metil-4-clorobenzonitrilo y similares) pirdinas sustituidas con ciano (por ejemplo 4-ciano-3-cloropirdina) y otros aril o heteroaril nitrilos sustituidos o no sustituidos disponibles en el mercado o fácilmente sintetizables
- 20 Después el intermedio (2a) puede condensarse con un éster de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico produciendo el 4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol éster ciclado 1-b usando procedimientos análogos a los descritos por Khanna I. K. y col en J. Med. Chem. 40 1634 (1997) Por ejemplo el intermedio amidina (2a) se calienta a reflujo en un disolvente polar (por ejemplo isopropanol) en
- 25 presencia de una base suave (por ejemplo bicarbonato sódico)

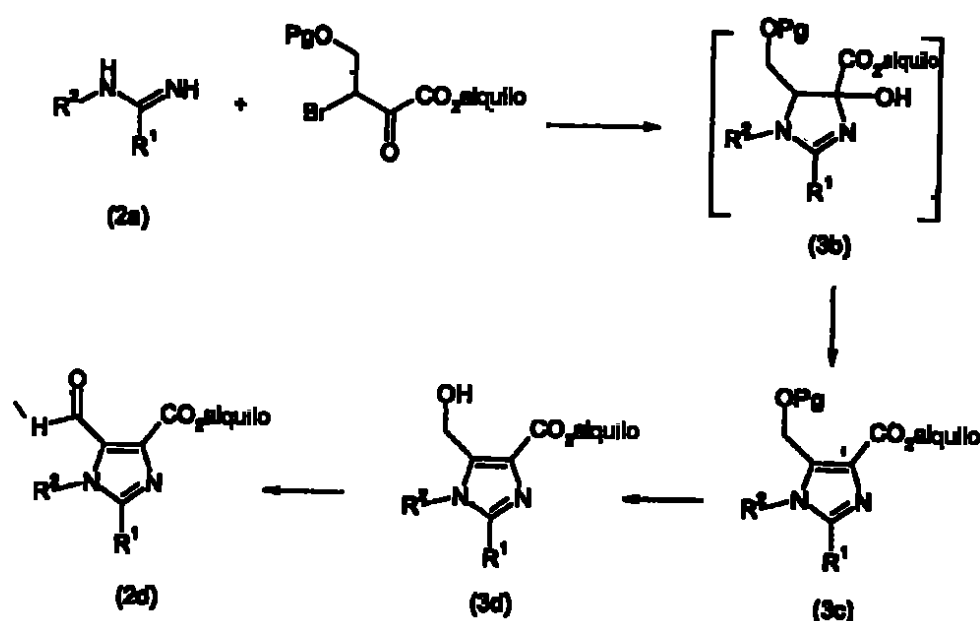
Generalmente la reacción (es decir la ciclación seguida de deshidratación) se convierte directamente en el intermedio éster de imidazol deseado (2c). En algunos casos puede ser necesario deshidratar el producto de condensación de carbinol 2b con un catalizador ácido (por ejemplo ácido toluenosulfónico en tolueno a reflujo) proporcionando el éster de imidazol deseado (2c).

El éster de imidazol (2c) puede prepararse a partir del intermedio 4-hidroxi-4,5-dihidro (2b) usando procedimientos de deshidratación convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo el intermedio (2b) puede tratarse con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en tolueno a reflujo. Como alternativa el intermedio (2b) puede tratarse con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base (por ejemplo trietilamina).

El intermedio (2d, en el que L^1 es un halógeno) pueden sintetizarse a partir del éster de imidazol (2c) usando un agente de halogenación tal como bromo *N*-bromosuccinimida, yodo o *N*-yodosuccinamida en un disolvente prótico adecuado tal como ácido acético glacial o ácido trifluoroacético o un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, éter o THF a temperaturas de reacción que varían de 35°C a 100°C. En un ejemplo preferido el intermedio (2c) se trata con bromo en ácido acético glacial a temperatura ambiente. La transmetalación de (2d) usando una base de alquil litio preferiblemente *n*-BuLi o *tert*-butillitio o un reactivo alquil Grignard tal como MeMgBr o EtMgBr en un disolvente aprótico polar tal como éter dietílico, dioxano o THF a temperaturas de reacción que varían de -100°C a -78°C seguido de tratamiento con un equivalente de formilo tal como DMF, formilpiperidina o formiato de etilo proporciona el derivado de aldehído (2e). Como alternativa (2e) puede

prepararse directamente a partir de (2c) por tratamiento con POCl_3 o POBr_3 en un disolvente tal como DMF a temperaturas de reacción que varían de 35°C a 100°C seguido de hidrólisis o preparando varios equivalentes de un reactivo de Vilsmeier (POCl_3 o POBr_3 en DMF) en un disolvente aprótico tal como CH_2Cl_2 o dicloroetano seguido de hidrólisis

El intermedio aldehído (2e) también puede sintetizarse mediante una ruta alternativa que se muestra a continuación en el Esquema III



Esquema III

El intermedio (2a) puede condensarse con un derivado éster alquílico del ácido 3-bromo-4-hidroxi-2 oxo-butírico con un grupo protector adecuado en el sustituyente 4-hidroxilo produciendo el intermedio ciclado (3b) que puede deshidratarse como se ha descrito anteriormente dando el intermedio imidazollo (3c). Posteriormente el grupo protector (Pg) del grupo 5-hidroximetilo del intermedio (3c) puede retirarse mediante procedimientos

19

117

convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Después el intermedio (3d) puede transformarse en (2e) usando procedimientos de oxidación análogos a los descritos en Tett. Lett. 35 9391-4 (1994) o J. Het. Chem. 39 841-844 (2002). Por ejemplo el derivado 5-hidroximetilimidazolilo (3d) se trata con cloruro de oxalilo, DMSO y una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente halogenado tal como CH₂Cl₂ o CHCl₃. Como alternativa el intermedio (3d) se oxida usando MnO₂ en un disolvente polar o no polar tal como MeOH, acetona, dioxano, éter, CH₂Cl₂ o CHCl₃.

- 10 Los heterociclos de 1,5-dihidro-imidazo[4,5-d]pindazin-4-ona tales como (2g) pueden prepararse a partir de intermedios tales como (2e) usando procedimientos análogos a los descritos en Chem. Pharm. Bull. 50 754-759 (2002) o en J. Org. Chem. 57 3776-80 (1992). En un ejemplo preferido el intermedio aldehído (2e) se trata con hidrazina acuosa en presencia de un
- 15 catalizador ácido adecuado tal como ácido acético o ácido sulfúrico en un disolvente no polar tal como benceno, tolueno, xileno o clorobenceno a temperaturas que varían de 50°C a 130°C. El intermedio hidrazonometilo (2f) se aísla en algunas ocasiones y se convierte en el intermedio seado (2a) por ciclación en un disolvente no polar tal como benceno, tolueno, xileno o
- 20 clorobenceno en presencia de un catalizador ácido tal como ácido acético a temperaturas que varían de 80°C a 130°C. Puede usarse un derivado hidrazina monoprottegida tal como carbasato de *tert*-butilo en lugar de hidrazina en la reacción de condensación inicial pero el grupo protector *tert*-butilo debe retirarse usando procedimientos convencionales.

La conversión del intermedio 1 5-dihidro-imidazo[4 5-d]pindazin-4-ona (2g) en el intermedio 4-halo-1H-imidazo[4 5-d]pindazina (2h) puede realizarse por tratamiento con un agente de halogenación (por ejemplo SOCl₂ POCl₃, PCl₃, PCl₅ POBr₃ PBr₃ PBr₅ o PPh₃/NBS) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina diisopropiletilamina pindina *N N*-dietilanilina) en un disolvente inerte tal como tolueno xileno o dioxano a temperaturas que varían de -40°C a 200°C El agente de halogenación cuando se emplea en exceso puede usarse como disolvente En un ejemplo prefendo el intermedio (2g) se trata con POCl₃ en condiciones de reflujo

10 Para los compuestos de la presente invención en los que R⁴ es un grupo amino de Fórmula (IA) o un grupo amino sustituido con uno o más sustituyentes descritos anteriormente R⁴ puede introducirse mediante una reacción de acoplamiento entre el intermedio (2h) y el compuesto amino correspondiente (R⁴-H) produciendo el compuesto final Por ejemplo

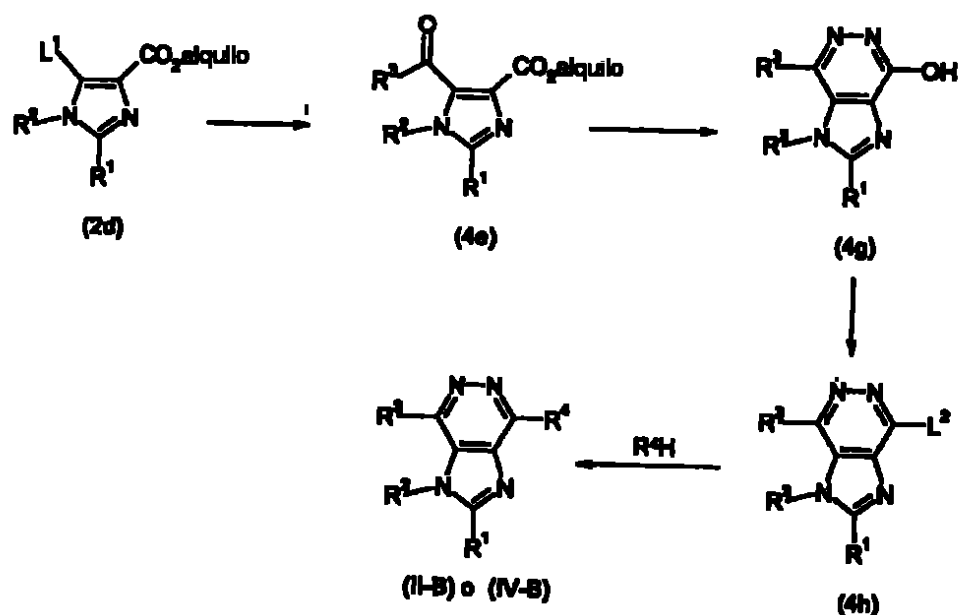
15 generalmente el intermedio (2h) se agita con la amina deseada (R⁴-H) La amina puede actuar como disolvente (por ejemplo butilamina morfolina pirrolidina) o puede añadirse un disolvente (por ejemplo cloruro de metileno *N N*-dimetilformamida) para ayudar a la solubilización de los reactivos y/o proporcionar un medio que tenga la temperatura de reflujo apropiada para

20 completar la sustitución La reacción puede calentarse para acelerar el procedimiento Las temperaturas de reacción adecuadas varían de aproximadamente -40°C a 100°C y preferiblemente se realiza a aproximadamente 30°C Además puede emplearse una base adecuada (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) para inactivar el ácido producido en

25 el procedimiento Los compuestos amino adecuados pueden adquirirse en el

mercado o prepararse fácilmente usando procedimientos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos amino preferidos (R^4 -H) incluyen 4-alkilaminopiperidina-4-carboxamidas (Esquema V) y 3-alkilaminoazetidina-3-carboxamidas que se describen más adelante.

5 Los compuestos de Fórmula (II) o (IV) en las que R^3 = alquilo o arilo pueden prepararse mediante la ruta mostrada en el Esquema IV



Esquema IV

El intermediario **(4e)** puede prepararse a partir del anión de litio del intermediario **(2d)** (preparado como se ha descrito anteriormente) y un agente de acilación adecuado tal como un derivado éster amida o cloruro de acilo en un disolvente aprótico polar tal como THF, éter dietílico o dioxano a temperaturas que varían de $-100^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$. Después, el intermediario **(4e)** puede convertirse en los compuestos de Fórmula (II-B) o (IV-B) donde R^3 = derivados de alquilo o arilo mediante los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente.

724
120

en el Esquema II para la preparación de compuestos de Fórmula (II) o (IV) donde $R^3 = H$ (es decir compuestos de Fórmula II-A o IV-A)

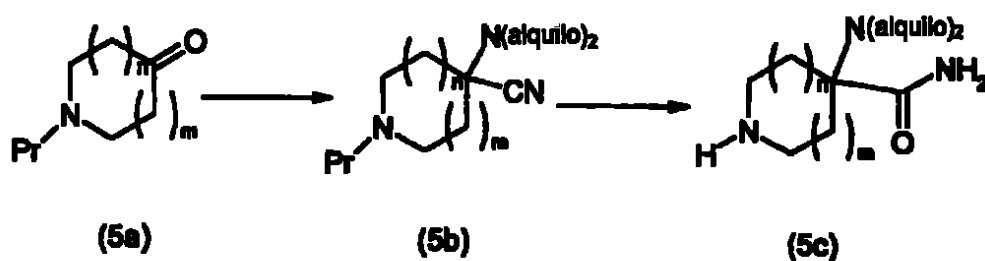
Los compuestos de la presente invención en los que R^4 es una amina primaria o secundaria pueden alquilarse sulfonarse y/o acilarse proporcionando otros derivados (por ejemplo alquilaminas dialquilaminas sulfonamidas amidas carbamatos ureas etc) usando procedimientos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica

Numerosos compuestos amina de Fórmula (IA) están disponibles de fuentes comerciales o se preparan mediante procedimientos conocidos fácilmente disponibles para los especialistas en la técnica Las preparaciones representativas de compuestos amina de Fórmula (IA) se ilustran en los Ejemplos mostrados a continuación La preparación de grupos 4-aminopiperidina-4-carboxamida de Fórmula (IA) y grupos 4-amino-4-ciano-piperidina de Fórmula (IA) y sus precursores protegidos con bencilo se describen por P. A. J. Janssen en la Patente de Estados Unidos N° 3 161 644 C van de Westeringh y col en J. Med. Chem. 7 619-623 (1964) y K. A. Metwally y col en J. Med. Chem. 41 5084-5093 (1998) donde los grupos 4-amino anteriores están sin sustituir monosustituidos disustituidos o forman parte de un anillo heterocíclico Los derivados bicíclicos relacionados se describen por K. Frohlich y col en Tetrahedron 54 13115-13128 (1998) y en las referencias contenidas en ese documento Las piperidinas espiro-sustituidas de Fórmula (IA) se describen por P. A. J. Janssen en la Patente de Estados Unidos N° 3 155 670 K. A. Metwally y col en J. Med. Chem. 41 5084-5093 (1998) T. Toda y col en Bull. Chem. Soc. Japan 44 3445-3450 (1971) y W. Brandau y S. Samnick en el documento WO 9522544 La preparación de 3-

126

121

aminoazetidina 3-carboxamida se describe por A. P. Kozikowski y A. H. Fauq en Synlett 783-784 (1991) La preparación de grupos 4-alkilamino-pipendina-4-carboxamida preferidos de Fórmula (IA) se representa en el Esquema V mostrado a continuación Las 3-alkilaminoazetidina-3-carboxamidas y 3-alkilaminopirrolidina-3-carboxamidas correspondientes pueden prepararse de manera análoga Los derivados espiro-sustituidos están disponibles mediante procedimientos análogos a los contenidos en las referencias anteriores



Esquema V

10 $n \text{ y } m = 0 \text{ o } 1$

El grupo amino de 4-piperidinona se protege primero proporcionando el intermedio (5a) Un grupo protector útil es bencilo La 4-piperidinona y sus derivados pueden adquirirse en el mercado a partir de una diversidad de fuentes (por ejemplo Interchem Corporation Paramus NJ y Sigma-Aldrich Co St. Louis MO) Después la piperidinona (5a) se hace reaccionar con la alquilamina deseada y cianuro potásico en una mezcla de disolventes de HCl acuoso/etanol a entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C produciendo el intermedio ciano (5b) El grupo ciano se convierte en la amida correspondiente con ácido y agua Después el grupo protector se retira usando procedimientos convencionales para el grupo protector particular

15

20

122

empleado Por ejemplo un grupo protector bencilo puede retirarse por hidrogenación en presencia de Pd/C

Para los compuestos de la presente invención en los que R⁴ es un grupo alcoxi sin sustituir o sustituido el intermedio (2h o 4h) puede tratarse con el alcohol deseado en presencia de una base (por ejemplo *t*-butóxido potásico) y un disolvente aprótico (por ejemplo THF) Los alcoholes adecuados pueden adquirirse en el mercado o prepararse fácilmente usando procedimientos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica

Pueden usarse los procedimientos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidos por un especialista en la técnica para aislar los compuestos de la presente invención así como los diversos intermedios relacionados con los mismos Tales técnicas serán bien conocidas por un especialista en la técnica y pueden incluir por ejemplo todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) cromatografía en columna usando adsorbentes comunes tales como gel de sílice y cromatografía de capa fina) técnicas de recristalización y de extracción diferencial (es decir líquido-líquido)

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se* o en forma de su sal solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptables El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto o haciendo reaccionar de forma separada el compuesto o profármaco con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato clorhidrato yodhidrato sulfato

bisulfato nitrato acetato trifluoroacetato oxalato besilato palmitato pamoato
malonato estearato laurato maiato borato lactato fosfato hexafluorofosfato
mesilato benzoato tosilato formiato citrato maleato fumarato succinato
tartrato naftilato glucoheptonato lactobionato laurilsulfonato y similares Una
5 sal preferida de los compuestos de la presente invención es la sal clorhidrato
Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y
alcalinotérreos tales como sodio litio potasio calcio magnesio y similares así
como cationes no tóxicos de amonio amonio cuaternario y amina incluyendo
pero sin limitación amonio tetrametilamonio tetraetilamonio metilamina
10 dimetilamina trimetilamina trietilamina etilamina y similares Véase por
ejemplo Berge y col *J Pharm Sci* 66 1-19 (1977)

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma in
vivo para producir un compuesto de fórmula (I) (II) (III) o (IV) o una sal hidrato
o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto La transformación
15 puede realizarse mediante diversos mecanismos tales como mediante
hidrólisis en sangre Una discusión sobre el uso de profármacos se proporciona
por T Higuchi y W Stella *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol 14 de la
A. C. S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design* ed
Edward B Roche American Pharmaceutical Association and Pergamon Press
20 1987

Por ejemplo si un compuesto de la presente invención contiene un
grupo funcional ácido carboxílico un profármaco puede comprender un éster
formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un
grupo tal como alquilo (C₁-C₈) alcanoiloxi (C₂-C₁₂)-metilo 1-(alcanoiloxi)etilo
25 que tiene de 4 a 9 átomos de carbono 1-metil-1 (alcanoiloxi)-etilo que tiene de

128

124

- 5 a 10 átomos de carbono alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono 1-(alcoxycarbonilo)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono 1-metil-1-(alcoxycarbonilo)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono 3-ftalidilo 4-crotonolactonilo gamma-butirolacton-4-ilo di-N N-alkuilamino (C₁-C₂) alkilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo) carbamoil-alkilo (C₁-C₂) N N-di-alkil (C₁-C₂)-carbamoil-alkilo (C₁-C₂) y piperidino- pirrolidino- o morfolino-alkilo (C₂-C₃)
- 10 De igual forma si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol un profármaco puede formarse mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloxi (C₁-C₈)-metilo 1-(alcanoiloxi (C₁-C₈))etilo 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₈))etilo alcoxi (C₁-C₈)-carboniloximetilo N-alcoxi (C₁-C₈)-carbonilaminometilo
- 15 succinilo alcanilo (C₁-C₈) α-amino-alcanilo (C₁-C₄) arilacilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona entre los L-aminoácidos que se encuentran en la naturaleza P(O)(OH)₂ P(O)(O-alkilo (C₁-C₈))₂ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato)
- 20 Si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional amina un profármaco puede formarse mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo RO-carbonilo NRR'-carbonilo donde cada uno de R y R es independientemente alkilo (C₁-C₁₀) cicloalkilo (C₃-C₇) bencilo o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacil natural-α-aminoacilo natural -C(OH)C(O)OY' donde Y' es H alkilo
- 25

(C₁-C₆) o bencilo -C(OY₀)Y₁ donde Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆) carboxialquilo (C₁-C₆) amino-alquilo (C₁-C₄) o mono-*N*- o di-*N,N*-alquilaminoalquilo (C₁-C₆) -C(Y₂)Y₃ donde Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-*N*- o di-*N,N*-alquilamino (C₁-C₆) morfolino piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas de estereoisómero de los compuestos de la presente invención así como las mezclas de los mismos incluyendo las mezclas racémicas formen parte de la presente invención.
- 10 Además la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado las formas *cis*- y *trans*- así como las mezclas están abarcados dentro del alcance de la invención. Los isómeros posicionales individuales y las mezclas de isómeros posicionales resultantes
- 15 de la *N*-oxidación del nitrógeno del anillo heteroaromático también están dentro del alcance de la presente invención.

- Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica
- 20 tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher) separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo
- 25 hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros.

132
126

correspondientes. Además algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

5 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 abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

También es posible que los compuestos de la presente invención
10 puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, en la invención están incluidas todas las formas tautoméricas del resto triazinona. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

15 La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los indicados en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente
20 en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse 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.

13X
127

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritio (es decir ^3H) y carbono-14 (es decir ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o necesidades de dosificación reducidas) y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos descritos a continuación en este documento sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides en un animal que incluye administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos.

modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides (en particular el receptor CB1)

Las investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades afecciones y/o trastornos están modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides

5 trastornos alimenticios (por ejemplo trastorno alimenticio por atracones anorexia y bulimia) pérdida o control del peso (por ejemplo reducción en la ingesta de calorías o comida y/o supresión del apetito) obesidad depresión depresión atípica trastornos bipolares psicosis esquizofrenia adicciones conductuales supresión de comportamientos

10 relacionados con una gratificación (por ejemplo evitar situaciones condicionadas tales como supresión de preferencia de situaciones condicionadas inducidas por cocaína y morfina) abuso de sustancias trastornos adictivos impulsividad alcoholismo (por ejemplo abuso adicción y/o dependencia del alcohol incluyendo tratamiento de la abstinencia

15 reducción de las ansias y prevención de la recaída de ingesta de alcohol) abuso del tabaco (por ejemplo adicción suspensión y/o dependencia de fumar incluyendo tratamiento de reducción de las ansias y prevención de la recaída de fumar tabaco) demencia (incluyendo pérdida de memoria enfermedad de Alzheimer demencia por la edad demencia vascular alteración cognitiva

20 moderada disminución cognitiva relacionada con la edad y trastorno neurocognitivo moderado) disfunción sexual en el varón (por ejemplo dificultad eréctil) trastornos de ataques epilepsia inflamación trastornos gastrointestinales (por ejemplo disfunción de la movilidad gastrointestinal o propulsión intestinal) trastornos por déficit de atención (ADD incluyendo

25 trastornos por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)) enfermedad de

Parkinson y diabetes de tipo II Por consiguiente los compuestos de la presente invención descritos en este documento son útiles para tratar enfermedades afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides Por consiguiente los compuestos de la
5 presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos usados en este documento) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en este documento

Otras enfermedades afecciones y/o trastornos para los que pueden ser eficaces los antagonistas del receptor de cannabinoides incluyen síndrome
10 premenstrual o síndrome de la fase luteal tardía migrañas trastornos de pánico ansiedad síndrome postraumático fobia social alteración cognitiva en individuos no dementes alteración cognitiva moderada no amnésica disminución cognitiva postoperatoria trastornos asociados con comportamientos impulsivos (tales como trastornos del comportamiento
15 perjudiciales (por ejemplo ansiedad/depresión aumento de la función ejecutora trastornos de tic, trastornos de la conducta y/o trastorno desafiante por oposición) trastornos de personalidad en adultos (por ejemplo trastorno de personalidad límite y trastorno de personalidad antisocial) enfermedades asociadas con comportamientos impulsivos (por ejemplo abuso de sustancias
20 parafilias y auto-mutilación) y trastornos del control de los impulsos (por ejemplo trastorno explosivo intermitente cleptomanía piromanía juego patológico y tricotilomanía)) trastorno obsesivo-compulsivo síndrome de fatiga crónica disfunción sexual en el varón (por ejemplo eyaculación precoz) disfunción sexual en mujeres trastornos del sueño (por ejemplo apnea del
25 sueño) autismo mutismo trastornos de movimiento neurodegenerativo lesión

de la médula espinal daño del sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo) apoplejía enfermedades neurodegenerativas o enfermedades tóxicas o infecciosas del SNC (por ejemplo encefalitis o meningitis) trastornos cardiovasculares (por ejemplo trombosis) y diabetes

- 5 Por consiguiente los compuestos de la presente invención descritos en este documento son útiles para tratar enfermedades afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides Por consiguiente los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos usados en la misma) pueden usarse en la
- 10 fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en este documento

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.7 mg a aproximadamente 7 000 mg por día Para un ser humano adulto normal que
- 15 tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal es típicamente suficiente Sin embargo puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y peso del sujeto a tratar la vía pretendida de
- 20 administración el compuesto particular a administrar y similares La determinación de los intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular pertenece a la capacidad de un especialista en la técnica que tiene el beneficio de la presente descripción También se observa que los compuestos de la presente invención pueden usarse en formulaciones de

135
131

liberación sostenida liberación controlada y liberación retardada cuyas formas son bien conocidas por los especialistas en la técnica

Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades afecciones y/o trastornos descritos en este documento Por lo tanto también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad tales como inhibidores de la proteína de secreción de apolipoproteína-B/transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP) inhibidores de la 11 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1) péptido YY₃₋₃₆ o análogos del mismo agonistas de MCR-4 agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A) inhibidores de la recaptación de monoaminas (tales como sibutramina) agentes simpatomiméticos agonistas de receptor β_3 adrenérgico agonistas de dopamina (tales como bromocriptina) análogos del receptor de la hormona estimulante de melanocitos agonistas de 5-HT_{2c}, antagonistas de la hormona de concentración de melanina leptina (la proteína OB) análogos de leptina agonistas del receptor de leptina antagonistas de galanina inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina es decir orlistat) agentes anorécticos (tales como agonistas de bombesina) antagonistas del receptor de Neuropéptido-Y (por ejemplo antagonistas del receptor NPY Y5 tales 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

132

Unidos N° 2002/0151456 y 2003/036652 y Publicaciones PCT N° WO 03/010175 WO 03/082190 y WO 02/048152) agentes tromiméticos deshidroepiandrosterona o análogos de la misma agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides antagonistas del receptor de orexina agonistas del receptor del péptido-1 tipo glucagón factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals Inc. Tarrytown NY y Procter & Gamble Company Cincinnati OH) proteínas humanas relacionadas con el agutí (AGRP) antagonistas del receptor de grelina antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3 agonistas del receptor de neuromedina U y similares Otros agentes anti-obesidad que incluyen los agentes preferidos expuestos más adelante en este documento son bien conocidos o serán fácilmente evidentes en vista de la presente descripción para un especialista en la técnica

Los agentes anti-obesidad especialmente preferidos se seleccionan del grupo constituido por orlistat, sibutramina bromocriptina efedrina leptina pseudoefedrina péptido YY₃₋₃₆ o un análogo del mismo y 2-oxo-N-(5-fenilpirazinil)espiro-[isobenzofuran-1(3H) 4-pipendina]-1-carboxamida

Preferiblemente los compuestos de la presente invención y terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata

Los agentes anti-obesidad representativos para su uso en las combinaciones composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos por un especialista en la técnica por ejemplo puede prepararse sibutramina como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4 929 629 puede prepararse bromocriptina como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 3 752 814 y

3 752 888 puede prepararse orlistat como se describe en las Patentes de
 Estados Unidos N° 5 274 143 5 420 305 5 540 917 y 5 643 874 puede
 prepararse PYY₃₋₃₆ (incluyendo sus análogos) como se describe en la
 Publicación de Estados Unidos N° 2002/0141985 y en el documento WO
 5 03/027637 y puede prepararse el antagonista del receptor NPY Y5 2-oxo-N-(5-
 fenilpirazinil)espiro[isobenzofuran-1(3H) 4-piperidina]-1-carboxamida como se
 describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2002/0151456 Otros
 antagonistas del receptor NPY Y5 útiles incluyen aquellos descritos en la
 Publicación PCT N° 03/082190 tales como 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-
 10 espiro[isobenzofuran-1(3H) 4-piperidina]-1-carboxamida 3-oxo-N-(7-
 trifluorometilpírido[3,2-b]píridin-2-il)-espiro[isobenzofuran-1(3H) 4-piperidina]-
 1-carboxamida N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil] 3-oxoespiro[isobenzofuran-
 1(3H) 4-piperidina]-1-carboxamida *trans*-3-oxo-N-(5-fenil-2-
 pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1(3H)-isobenzofuran]-4-carboxamida *trans*-3-
 15 oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1(3H)-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-
 20 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-
 25 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(3*H*)-1-ciclohexano]-4-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos. Todas las patentes y publicaciones de Estados Unidos indicadas anteriormente se incorporan en este documento como referencia

- 5 Otros agentes farmacéuticos adecuados que pueden administrarse 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 nicotina, hipocloruro de bupropión (también conocido con el nombre comercial Zyban™) y terapias de reemplazamiento de nicotina)
- 10 agentes para tratar la disfunción eréctil (por ejemplo agentes dopaminérgicos tales como apomorfina) agentes ADD/ADHD (por ejemplo Ritalin™, Strattera™, Concerta™ y Adderall™) y agentes para tratar el alcoholismo tales como antagonistas opioides (por ejemplo naltrexona (también conocido con el nombre comercial ReVia™) y nalmeveno) disulfiram (también conocido con el
- 15 nombre comercial Antabuse™) y acamprosato (también conocido con el nombre comercial Campral™)) Además también pueden co-administrarse agentes para reducir los síntomas de abstinencia al alcohol tales como benzodiazepinas, beta-bloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (Neurontin™). El tratamiento para el alcoholismo se administra
- 20 preferiblemente en combinación con terapia de comportamiento incluyendo componentes tales como terapia de potenciamiento de la motivación, terapia de comportamiento cognitivo y remisión a grupos de auto-ayuda incluyendo Alcohólicos Anónimos (AA).

- Otros agentes farmacéuticos que pueden ser útiles incluyen agentes
- 25 antihipertensivos, agentes anti-inflamatorios (por ejemplo inhibidores de COX

39
135

2) antidepresivos (por ejemplo clorhidrato de fluoxetina (Prozac™)) agentes de mejora cognitiva (por ejemplo clorhidrato de donepezil (Arcept™) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa) agentes neuroprotectores (por ejemplo memantina) medicaciones antipsicóticas (por ejemplo ziprasidona (Geodon™) risperidona (Risperdal™) y olanzapina (Zyprexa™)) insulina y análogos de insulina (por ejemplo LysPro insulina) GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH₂ sulfonilureas y análogos de las mismas clorpropamida glibenclamida tolbutamida tolazamida acetohexamida Glypizide® glimepinda repaglinida meglitinida biguanidas metformina fenformina buformina α 2-antagonistas e imidazolinas midaglizol isaglidol denglidol idazoxano efaroxano fluparoxano otros secretagogos de insulina linoglinida A-4166 glitazonas ciglitazona Actos® (pioglitazona) englitazona troglitazona darglitazona Avandia® (BRL49653) inhibidores de la oxidación de ácidos grasos clomoxir etomoxir inhibidores de α -glucosidasa acarbosa miglitol emiglitato voglibosa MDL-25 637 camiglibosa MDL-73 945 β -agonistas BRL 35135 BRL 37344 RO 16-8714 ICI D7114 CL 316 243 inhibidores de fosfodiesterasa L-386 398 agentes que disminuyen los niveles de lípidos benfluorex fenfluramina complejos de vanadio y vanadato (por ejemplo Naglivan®) y complejos de peroxovanadio antagonistas de amilina antagonistas de glucagón inhibidores de la gluconeogénesis análogos de somatostatina agentes antilipolíticos ácido nicotínico acipimox WAG 994 pramlintida (Symlin™) AC 2993 nateglinida inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo zopolrestat) inhibidores de glucógeno fosforilasa inhibidores de sorbitol deshidrogenasa inhibidores del intercambiador sodio-hidrógeno de tipo 1 (NHE-1) y/o inhibidores de la biosíntesis de colesterol o inhibidores de la

absorción de colesterol especialmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo atorvastatina o la sal hemicalcio de la misma) o un inhibidor de HMG-CoA sintasa o un inhibidor de la expresión del gen de HMG-CoA reductasa o sintasa un inhibidor de CETP un secuestrante de ácido biliar un
5 fibrato un inhibidor de ACAT un inhibidor de escualeno sintetasa un antioxidante o niacina. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un compuesto de origen natural que actúa para disminuir los niveles de colesterol en plasma. Dichos compuestos de origen natural se denominan comúnmente nutracéuticos e incluyen por
10 ejemplo extracto de ajo extractos de planta *Hoodia* y niacina.

La dosificación del agente farmacéutico adicional (por ejemplo agente anti-obesidad) también dependerá generalmente de varios factores que incluyen la salud del sujeto a tratar el alcance del tratamiento deseado la naturaleza y tipo de terapia concurrente si la hay y la frecuencia de
15 tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general el intervalo de dosificación de un agente anti-obesidad 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
20 día. Sin embargo también puede necesitarse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y peso del sujeto a tratar la vía de administración pretendida el agente anti-obesidad particular a administrar y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y de las dosificaciones óptimas para un paciente particular también pertenece a la

137

capacidad de un especialista en la técnica que tiene el beneficio de la presente descripción.

Como se ha analizado anteriormente los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides por lo tanto otra
5 realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende a cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable Como alternativa un compuesto de la presente invención puede
10 administrarse en combinación con al menos un agente farmacéutico adicional (mencionado en este documento como combinación") que también se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica Un compuesto de la presente invención o una combinación puede administrarse en cualquier forma de dosificación convencional oral rectal transdérmica
15 parenteral (por ejemplo intravenosa intramuscular o subcutánea) intracisternal intravaginal intraperitoneal intravesical local (por ejemplo en polvo pomada o gota) o bucal o nasal En el aspecto de combinación de la invención el compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico distinto (por ejemplo un agente anti-obesidad descrito
20 anteriormente) pueden administrarse de forma separada o en la composición farmacéutica que comprende ambos Generalmente se prefiere que dicha administración sea oral Sin embargo si el sujeto a tratar es incapaz de tragar o la administración oral es dañina o indeseable por cualquier otra razón puede ser apropiada la administración parenteral o transdérmica

Cuando se administra una combinación dicha administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea prefiniéndose generalmente el procedimiento simultáneo Para la administración secuencial la combinación puede administrarse en cualquier orden Generalmente se prefiere que dicha

5 administración sea oral Se prefiere especialmente que dicha administración sea oral y simultánea Cuando la combinación se administra secuencialmente la administración del compuesto de la presente invención y del agente farmacéutico adicional puede realizarse mediante el mismo procedimiento o mediante procedimientos diferentes

- 10 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un excipiente diluyente o vehículo Los excipientes diluyentes y vehículos adecuados se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos ceras polímeros solubles y/o hinchables en agua materiales hidrófilos o hidrófobos gelatina
- 15 aceites disolventes agua y similares El excipiente diluyente o vehículo particular usado dependerá del medio y del propósito para el que se aplica el compuesto de la presente invención Los disolventes se seleccionan generalmente en base a los disolventes reconocidos por los especialistas en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero En general
- 20 los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua etanol propilenglicol polietilenglicoles (por ejemplo PEG400 PEG300) etc y mezclas de los mismos Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones
- 25 agentes estabilizantes tensioactivos agentes humectantes agentes

lubricantes emulsionantes agentes de suspensión conservantes
antioxidantes agentes opacificantes deslizantes adyuvantes de procesado
colorantes edulcorantes agentes perfumantes agentes aromatizantes y otros
aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco
5 (es decir un compuesto de la presente invención o una composición
farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico
(es decir medicamento)

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de
disolución y mezcla convencionales Por ejemplo la sustancia de fármaco a
10 granel (es decir el compuesto de la presente invención o forma estabilizada
del compuesto (por ejemplo complejo con un derivado de ciclodextrina u otro
agente complejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en
presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral generalmente
15 incluyen soluciones dispersiones suspensiones o emulsiones acuosas o no
acuosas estériles farmacéuticamente aceptables Las composiciones
generalmente incluyen excipientes diluyentes o vehículos estériles para la
reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles Los ejemplos
de excipientes diluyentes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados
20 incluyen agua etanol polioles (propilenglicol polietilenglicol glicerol y
similares) mezclas adecuadas de los mismos aceites vegetales (tales como
acerte de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo La
fluidéz apropiada puede mantenerse por ejemplo por el uso de un
revestimiento tal como lecitina por el mantenimiento del tamaño de partícula
25 necesario en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes humectantes emulsionantes y dispersantes La prevención de contaminación por microorganismos de las composiciones puede conseguirse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos por ejemplo parabenos clorobutanol fenol ácido sórbico y similares También puede ser deseable incluir agentes isotónicos por ejemplo azúcares cloruro sódico y similares La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede provocarse por el uso de agentes capaces de retardar la absorción por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina

- 10 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas comprimidos polvos y gránulos En dichas formas de dosificación sólidas un compuesto de la presente invención o una combinación se mezclan con al menos un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable Los excipientes diluyentes o vehículos adecuados incluyen citrato sódico o
- 15 fosfato dicálcico o (a) cargas o extensores (por ejemplo almidones lactosa sacarosa manitol ácido silícico y similares) (b) aglutinantes (por ejemplo carboximetilcelulosa alginatos gelatina polivinilpirrolidona sacarosa goma arábica y similares) (c) humectantes (por ejemplo glicerol y similares) (d) agentes disgregantes (por ejemplo agar-agar carbonato cálcico almidón de
- 20 patata o tapioca ácido alginico ciertos silicatos complejos carbonato sódico y similares) (e) retardantes de solución (por ejemplo parafina y similares) (f) aceleradores de 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
- 25 bentonita y similares) y/o (i) lubricantes (por ejemplo talco estearato cálcico

estearato de magnesio polietilenglicoles sólidos lauril sulfato sódico y similares) En el caso de cápsulas y comprimidos las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

También pueden usarse composiciones sólidas de un tipo similar como
5 cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos grageas cápsulas y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cáscaras tales
10 como revestimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse son sustancias poliméricas
15 y ceras. El fármaco también puede estar en forma micro-encapsulada si es apropiado con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones soluciones suspensiones jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente invención o la combinación
20 la forma de dosificación líquida puede contener excipientes diluyentes o vehículos. Los excipientes diluyentes o vehículos adecuados incluyen aditivos tales como agua u otros disolventes agentes solubilizantes y emulsionantes como por ejemplo alcohol etílico alcohol isopropílico carbonato de etilo acetato de etilo alcohol bencílico benzoato de bencilo propilenglicol 1,3-
25 butilenglicol dimetilformamida aceites (por ejemplo aceite de semilla de

Xf
142

algodón aceite de cacahuete aceite de germen de maíz aceite de oliva
aceite de ricino aceite de semilla de sésamo y similares) glicerol
tetrahidrofurfuril alcohol polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de
sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares Otros aditivos adecuados
5 (es decir excipientes diluyentes o vehículos) incluyen agentes humectantes
agentes emulsionantes y de suspensión agentes edulcorantes aromatizantes
y perfumantes

Las suspensiones además del compuesto de la presente invención o la
combinación pueden comprender adicionalmente agentes de suspensión por
10 ejemplo isoestearil alcoholes etoxilados polioxietilen sorbitol y ésteres de
sorbitán celulosa microcristalina metahidróxido de aluminio bentonita agar-
agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente
comprenden supositorios que pueden prepararse mezclando un compuesto de
15 la presente invención o una combinación con excipientes diluyentes o
vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao
polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura
ambiente habitual pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden
en el recto o la cavidad vaginal liberando de este modo el componente o
20 componentes activos

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 anti-obesidad pueden comprender pomadas
polvos pulverizaciones e inhalantes Los fármacos se mezclan en condiciones
25 estériles con un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

y cualquier conservante tampón o propulsor que pueda necesitarse Las formulaciones oftálmicas pomadas oculares polvos y soluciones también pretenden incluirse en el alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención o combinación se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácil de manejar La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación puede después envasarse en una diversidad de formas dependiendo del procedimiento usado para la administración del fármaco Generalmente un artículo para distribución incluye un recipiente que tienen depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio) sobresitos ampollas bolsas de plástico cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje de protección contra la manipulación para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Los siguientes párrafos describen formulaciones dosificaciones etc. ejemplares útiles para animales no humanos La administración de un compuesto de la presente invención o combinación (es decir un compuesto de la presente invención con al menos un agente farmacéutico adicional) puede realizarse por vía oral o no oral (por ejemplo por inyección)

148
144

Una cantidad de un compuesto de la presente invención (o combinación) se administra de modo que se recibe una dosis eficaz. Generalmente una dosis diaria que se administra por vía oral a un animal está entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal
5 preferiblemente entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal

Adecuadamente un compuesto de la presente invención (o combinación) puede transportarse en el agua potable de modo que una dosificación terapéutica del compuesto se ingiere con el suministro de agua
10 diario. El compuesto puede medirse directamente en el agua potable preferiblemente en forma de un concentrado líquido soluble en agua (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua)

Adecuadamente un compuesto de la presente invención (o combinación) también puede añadirse directamente al alimento como tal o en
15 forma de un suplemento de pienso animal también mencionado como premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del compuesto con un excipiente diluyente o vehículo se emplea más habitualmente para la inclusión del agente en el pienso. Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos según se desee tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa,
20 harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza, harina de mazorca de maíz y harina de maíz, melaza, urea, harina de hueso y mezclas minerales tales como las empleadas habitualmente en piensos de aves de corral. Un vehículo particularmente eficaz es el pienso animal respectivo en sí mismo, es decir, una pequeña parte de dicho pienso. El
25 vehículo facilita la distribución uniforme del compuesto en el pienso terminado

145-9

con el que se mezcla la premezcla. Preferiblemente el compuesto se mezcla minuciosamente en la premezcla y posteriormente el pienso. En este aspecto el compuesto puede dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares o en un disolvente orgánico volátil y después mezclarse con el vehículo. Se apreciará que las proporciones del compuesto en el concentrado tienen capacidad de amplia variación ya que la cantidad del compuesto en el pienso terminado puede ajustarse mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso para obtener un nivel deseado de compuesto.

10 Los concentrados de alta potencia pueden ser mezclados por el fabricante de pienso con vehículo proteico tal como harina de aceite de soja y otras harinas como se ha descrito anteriormente para producir suplementos concentrados que son adecuados para alimentar directamente a animales. En dichos casos se permite a los animales consumir la dieta habitual. Como alternativa dichos suplementos concentrados pueden añadirse directamente al pienso para producir un pienso terminado nutricionalmente equilibrado que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se mezclan minuciosamente por procedimientos convencionales tales como en un mezclador de doble husillo para asegurar la homogeneidad.

Si se usa el suplemento como aliño en la parte superior para el pienso probablemente ayuda a asegurar la uniformidad de distribución del compuesto a través de la parte superior del pienso aliñado.

El agua potable y el pienso eficaces para aumentar la deposición de carne magra y para mejorar la proporción de carne magra a grasas.

generalmente se preparan mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de pienso animal para proporcionar de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el pienso o agua.

- 5 El pienso medicado prefendo de cerdos ganado ovejas y cabras generalmente contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso siendo la cantidad óptima para estos animales habitualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por
10 tonelada de pienso

- Los piensos preferidos para aves de corral y mascotas domésticas habitualmente contienen 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
15 tonelada de pienso

- Para administración parenteral en animales los compuestos de la presente invención (o combinación) pueden prepararse en forma de una pasta o un gránulo y administrarse en forma de implante habitualmente bajo la piel de la cabeza o la oreja del animal en el que se busca un aumento de la
20 deposición de carne magra o mejora en la proporción de carne magra a grasas

- En general la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención (o combinación) para proporcionar al animal aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg
25 de fármaco/kg de peso corporal/día. La dosificación prefenda para aves de

75
147

corral cerdos ganado ovejas cabras y mascotas domésticas está en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg de fármaco/kg de peso corporal/día

Las formulaciones de pasta pueden prepararse dispersando el fármaco en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete aceite de sésamo aceite de maíz o similares.

Los gránulos que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención composición farmacéutica o combinación pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como carbowax cera de caruba y similares y puede añadirse un lubricante tal como estearato de magnesio o calcio para mejorar el procedimiento de granulado

Se reconoce por supuesto que puede administrarse más de un gránulo a un animal para conseguir el nivel de dosis deseado que proporcionará el aumento en la deposición de carne magra y la mejora en la proporción de carne magra a grasas deseada. Además también pueden hacerse implantes periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal para mantener el nivel de fármaco apropiado en el cuerpo del animal

La presente invención tiene varias características veterinarias ventajosas. Para el propietario de una mascota o veterinario que desee aumentar la delgadez y/o reducir las grasas no deseadas de los animales de compañía la presente invención proporciona un medio por el cual puede conseguirse. Para criadores de aves de corral reses y cerdos la utilización del procedimiento de la presente invención produce animales más magros que demandan precios de venta más altos de la industria de la carne.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran por los siguientes Ejemplos. Debe entenderse sin embargo que las realizaciones de la invención no están limitadas a los detalles específicos de estos Ejemplos ya que un especialista en la técnica conocerá o serán evidentes para él otras variaciones de la misma en vista de la presente descripción

EJEMPLOS

A menos que se especifique otra cosa los materiales de partida están disponibles generalmente 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)

Procedimientos Experimentales Generales

A menos que se indique otra cosa todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente es decir en el intervalo de 18-25°C la evaporación del disolvente se realizó usando un rotavapor a presión reducida con un baño de hasta 60°C las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (CCF) y los tiempos de reacción se dan únicamente como ilustración los puntos de fusión (p f) dados están sin corregir (el polimorfismo puede dar lugar a diferentes puntos de fusión) la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguraron con al menos una de las siguientes técnicas CCF (placas pre-recubiertas de gel de sílice 60 F-254 de Merck) cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) espectrometría de masas resonancia magnética nuclear (RMN) o espectroscopía de infrarrojos (IR) Los rendimientos se dan únicamente para fines ilustrativos

153

149

La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (malla ASTM 230-400) Los datos del espectro de masas de baja resolución (IE) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL) Los datos de cromatografía líquida se recogieron en un aparato de

5 Cromatografía Líquida Hewlett Packard 1100/Detector Selectivo de Masas (CL/DSM) El análisis se realizó sobre una columna Luna C-18 con dimensiones de 3.0 x 150 mm El caudal fue de 0.425 ml/minuto con un gradiente del 50% de ácido fórmico acuoso al 0.1% y 50% de acetonitrilo a 100% de acetonitrilo en 15 minutos El tipo de ionización para el detector de

10 masas del Espectrofotómetro de Masas fue electronebulización a presión atmosférica en el modo de ión positivo con un voltaje del fragmentador de 50 voltios

Los datos de RMN se determinaron a 400 MHz (espectrómetro Varian Enova 400 Mhz) usando cloroformo deuterado (D al 99.8%) metanol (D al

15 99.8%) o dimetilsulfóxido (D al 99.9%) como disolvente a menos que se indique otra cosa en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm) las abreviaturas convencionales usadas son s = singlete d = doblete t = triplete c = cuadruplete m = multiplete a = ancho etc

20 Se usan las siguientes abreviaturas

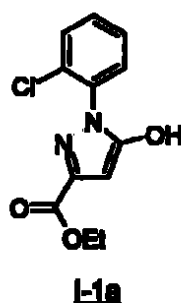
THF	tetrahidrofurano
CH ₂ Cl ₂	diclorometano (DCM)
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
HCl	cloruro de hidrógeno
MgSO ₄	sulfato de magnesio

154
150

Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
DME	dimetoxietano
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butilito
DMF	dimetilformamida
DCE	dicloroetano

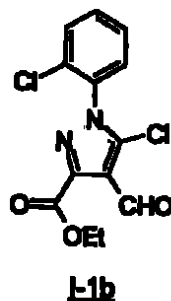
Preparación de Intermedios Clave

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



- 5 Una mezcla de clorhidrato de 2-diclorofenil-hidrazina (13.4 g 75 mmol) y dicarboxilato de dietilacetileno (12.0 ml 75 mmol) en etanol seco (200 ml) se trató con carbonato potásico sólido (20.7 g 150 mmol) y la mezcla de la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 150 ml. A
- 10 la mezcla en etanol se le añadió HCl 1 N (~100 ml) acidificando la mezcla. Se añadieron 300 ml más de agua precipitando el producto sólido en forma de un producto sólido naranja **I-1a** (17.4 g 87%) que se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en la estufa durante una noche. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62-7.46 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.35 (c, 2H), 1.36 (t, 3H). EM (m/z)
- 15 267.3 (M⁺). HPLC (procedimiento A) Tiempo de retención: 1.7 min.

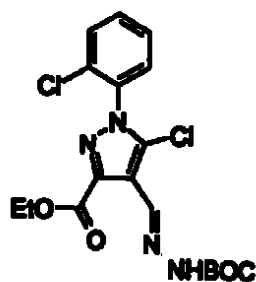
Preparación del intermedio éster etílico del ácido 5-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico (I-1b)



Se añadió lentamente *N N*-dimetilformamida (5.14 ml 4 equiv) a una
 5 solución en oxiduro de fósforo (100 ml) del intermedio pirazolona I-1a (16.37
 g 61.38 mmol) a ~25°C (temperatura ambiente) La solución resultante se
 calentó a reflujo durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de
 reacción se enfrió a temperatura ambiente se concentró hasta ~50 ml se
 inactivó con 800 ml de agua enfriada con hielo (PRECAUCIÓN
 10 desprendimiento de calor y gas) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml)
 La fase orgánica se secó y se concentró dando el producto bruto. La
 purificación por gel de sílice con elución con acetona al 15-20% hexano
 proporcionó el producto deseado I-1b (7.96 g 41%) en forma de un sólido
 amarillo céreo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 7.58-7.39 (m, 4H),
 15 6.05 (s, 1H), 4.49 (c, 2H), 1.42 (t, 3H). EM (m/z) 314.1 (M+H). HPLC. Tiempo
 de retención (TR) 2.4 min.

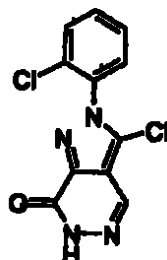
Preparación del intermedio 3-cloro-2-(2-cloro-fenil)-2,6-dihidro-pirazol[3,4-d]piridazin-7-ona (I-1c)

91

**1-1c**

Una mezcla del cloroaldehído **1-1b** (13.5 g 43.2 mmol) y carbazato de *t*-butilo (5.7 g 43.2 mmol) en etanol seco se calentó a reflujo durante una noche a ~80°C. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el precipitado blanco resultante se retiró por filtración mientras se lavaba con etanol frío proporcionando después del secado al vacío 18.0 g (97%) del producto deseado **1-1c** en forma de un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55-7.39 (m, 4H), 4.42 (c, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (t, 3H). EM (m/z) 427.1 (M⁺). HPLC. Tiempo de retención (TR) 2.8 min.

Preparación del intermedio 3-cloro-2-(2-cloro-fenil)-2,6-dihidro-pirazolo[3,4-d]pindazin-7-ona (1-1d).

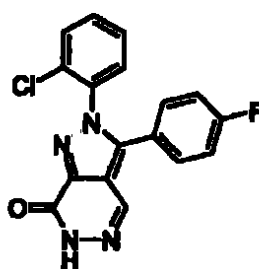
**1-1d**

Una suspensión de la hidrazona **1-1c** (13.5 g 31.6 mmol) en ácido acético (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción

se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se secó proporcionando 8.28 g (93%) del producto deseado I-1d en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55-7.39 (m, 4H), 4.42 (c, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (t, 3H). EM (m/z) 281.1 (M^+). HPLC

5 Tiempo de retención (TR) 1.7 min.

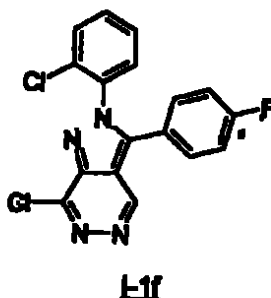
Preparación del intermedio 2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,6-dihidropirazolo[3,4-d]pindazin-7-ona(I-1e)



I-1e

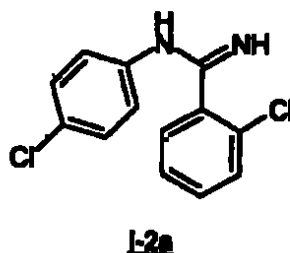
Una suspensión del cloruro I-1d (788.8, 2.81 mmol) ácido *p*-fluorobenceno-bórico (550 mg, 3.93 mmol), *tetraquis* trifenilfosfina paladio (162 mg, 0.14 mmol) y carbonato potásico (2 M, 4.2 ml, 3 equiv.) en 16.1 de tolueno-etanol (23.4 ml) se calentó en una atmósfera de N_2 a $\sim 80^\circ\text{C}$ durante una noche y a $\sim 100^\circ\text{C}$ durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl acuoso 1 N (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos de diclorometano se concentraron al vacío dando un precipitado. El sólido se filtró proporcionando el producto deseado I-1e (846.9 mg, 89%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (t, 2H). EM (m/z) 341.2 (M^+). HPLC Tiempo de retención (TR) 2.1 min.

Preparación del intermedio 7-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-2H-pirazolol[3,4-d]piridazina (I-1f)



Una suspensión de la piridazinona **I-1e** (1104 mg 3.24 mmol) en
 5 oxidocloruro de fósforo (15 ml) se calentó a ~100°C durante 3 h. La reacción se
 enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío proporcionando
 el residuo pegajoso bruto. Se añadió lentamente bicarbonato sódico saturado
 dando un sólido pegajoso. Después de la agitación vigorosa se formó un
 sólido suspendido uniforme que se filtró, se aclaró con agua y se secó al vacío
 10 proporcionando el producto deseado (1120 mg 96%) en forma de un sólido
 amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.7-7.30 (m, 7H). EM
 (m/z) 359.2 (M+H). Tiempo de retención (TR) 2.4 min.

Preparación del intermedio 2-cloro-N-(4-clorofenil)-benzamidina (I-2a)

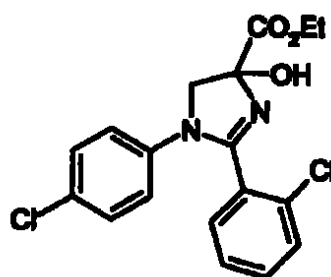


15 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en hexanos, 100 ml, 200
 mmol) a una solución de 4-clorofenilamina (18.2 g, 143 mmol) en tolueno (550
 ml) en una atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a

155

temperatura ambiente y se agitó durante 3 5 horas. Se añadió una solución de 2-clorobenzonitrilo (23 6 g 171 mmol) en tolueno (140 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 17 horas tiempo durante el cual se hizo homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se
5 vertió en una suspensión de gel de sílice en CHCl₃/metanol (2 1). Después de la filtración la torta de filtro se lavó con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (2 1). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el sólido amarillo resultante se trituró con hexanos/éter (2 1). El producto 1-2a (25 1 g 66%) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

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

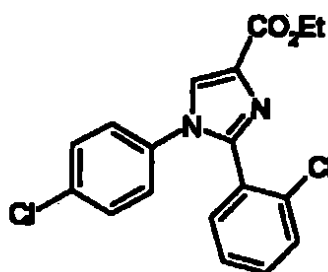


1-2b

Una mezcla de 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamidina (1-2a) (25 1 g 95 mmol) y NaHCO₃ (84 g 189 mmol) en 2-propanol (473 ml) se trató con éster
15 etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (14 3 ml 22 g 113 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y la solución orgánica se lavó con H₂O se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío proporcionando el producto éster etílico del ácido 1-(4-

cloro-fenil)-2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico 1-2b,
en forma de un residuo rojo oscuro (36 g)

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



1-2c

5

El éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico bruto (1-2b 36 g 94.7 mmol) obtenido de la etapa anterior y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (4.5 g 24 mmol) en tolueno (630 ml) se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción
10 se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se recogió en CH₂Cl₂ y la solución orgánica se lavó con H₂O NaHCO₃ ac. sat. y NaCl ac. sat. se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por filtración en un lecho de gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 2%/CH₂Cl₂ a EtOAc al 10%/CH₂Cl₂. Las fracciones
15 que contenían el producto se concentraron y el residuo oleoso se diluyó con 1:3 de EtOAc/hexanos (200 ml). Después de 1 hora precipitó un sólido de la solución y se recogió por filtración proporcionando éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico 1-2c (18.63 g 69.7%)

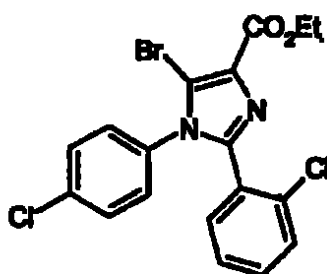
Preparación de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1-2d)

20

157

157

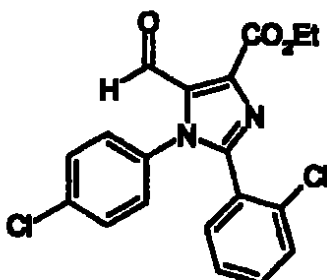
96



1-2d

Se añadió 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 (**1-2c**, 3.6 g 0.01 mol) en ácido acético glacial (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas, se vertió en agua enfriada con hielo y se trató con NaOH ac. al 25% hasta que la solución naranja cambió a color amarillo. La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x) y los extractos combinados se secaron y se concentraron al vacío dando el compuesto deseado **1-2d** en forma de un aceite (4.7 g). +IQA EM (M+1) 441.1. ¹H RMN (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 (**1-2e**)



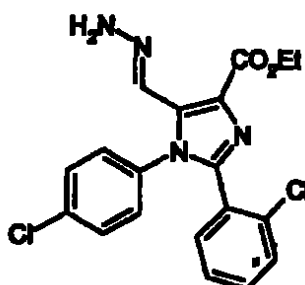
1-2e

A una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (**1-2d**, 4.4 g 0.01 mmol) en THF anhidro

158

(100 ml) a 78°C se le añadió lentamente *tert*-butilitio (13 ml de una solución 1.7 M en pentano 0.22 mol). Después de 1 hora se añadió gota a gota DMF (7.7 ml 0.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2.5 horas, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml), se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y finalmente se vertió en NaCl ac. sat. La solución acuosa se extrajo con Et₂O (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de disolventes de 1:3 de EtOAc/hexanos a 1:1 de EtOAc/hexanos dando el producto deseado 1-2e en forma de un vidrio amorfo amarillo pálido (2.0 g). +IQPA EM (M+1) 389.2. ¹H RMN (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).

Preparación del intermedio éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-hidrazonometil-1H-imidazol-4-carboxílico (1-2f).



1-2f

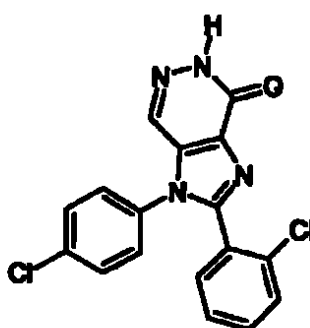
Una solución de éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5-formil-1H-imidazol-4-carboxílico (1-2e, 102 mg 0.26 mmol), hidrato de hidrazina acuoso (solución al 50% 0.6 mmol) y ácido acético glacial (1 gota) se calentó a reflujo en tolueno (3 ml) durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ ac. sat. La solución orgánica se secó y se concentró al

23

159

vacío La purificación usando placas chromatotron de 2 mm y un gradiente de
disolventes de 1:1 de EtOAc/hexanos a EtOAc al 100% proporcionó el
producto deseado **1-2f** ($R_f = 0.8$ EtOAc al 100% 62 mg) +IQPA EM (M+1)
403.1 ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 1.40 (3H t) 4.37 (2H c) 5.60 (2H s a) 7.10-7.14
5 (2H m) 7.21-7.25 (3H m) 7.29-7.33 (3H m) 8.40 (1H s)

Preparación del intermedio 2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,5-dihidro-
imidazo[4,5-d]pindazin-4-ona (1-2g)



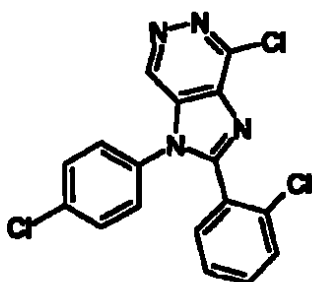
1-2g

Una solución de éster etílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-5
10 hidrazonometil-1H-imidazol-4-carboxílico (**1-2f**, 54 mg 0.134 mmol) y ácido
acético glacial (1 gota) en tolueno (3 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas.
momento en el que precipitó un sólido blanco de la solución. La mezcla de
reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo
bruto se purificó con placas chromatotron de 1 mm usando EtOAc al 100%
15 como disolvente dando el producto deseado (**1-2g**) en forma de un sólido
blanco (22 mg) +IQPA EM (M+1) 357.1 ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7.18-7.48 (8H m)
8.01 (1H s) 10.60 (1H s)

Preparación del intermedio 4-cloro-2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-
imidazo[4,5-d]pindazina (1-2h)

160

99



1-2h

Una solución de 2-(2-cloro-fenil)-1 (4-cloro-fenil)-1 5-dihidro-imidazo[4 5-
d]piridazin-4-ona (1 2g, 22 mg, 0.062 mmol) en POCl_3 (3 ml) se calentó a reflujo
durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el
5 disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró de
nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. Después, el residuo se recogió
en CH_2Cl_2 y se añadió H_2O . El pH de la solución acuosa se ajustó mediante la
adición de NaHCO_3 ac. sat. hasta que el pH fue neutro (~7). La fase de CH_2Cl_2
se separó y la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos
10 orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, dando
1-2h en forma de un aceite amarillo pálido (22 mg). +IQPA EM (M+1)
375.0/377.0 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.18-7.23 (2H, m), 7.35-7.48 (5H, m), 7.56-7.60
(1H, m), 9.22 (1H, s).

El Ejemplo 1 ilustra la preparación de análogos de pirazolopindazina que
15 tienen las Fórmulas generales (I) y (III).

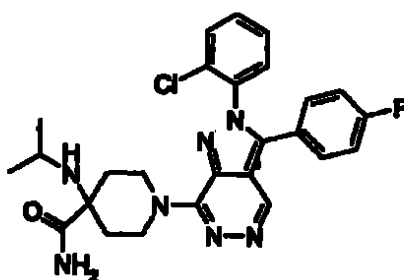
Ejemplo 1

Preparación de amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2H-
pirazolo[3,4-d]piridazin-7-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico (1A-1)

165

161

100

**1A-1**

Una mezcla de la 1-bencil-4-isopropilamino-4-piperidinacarboxamida (250 mg 0.91 mmol) (disponible en el mercado de Aldrich Chemical Milwaukee WI) paladio al 10% sobre carbono (al 30% en peso 81 mg) y ácido fórmico (5 mmol) en metanol (4 ml) se agitó vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío proporcionando el producto 4-carbamoyl-4-(isopropilamino)piperidina (191 mg 90%) en forma de la sal del ácido fórmico.

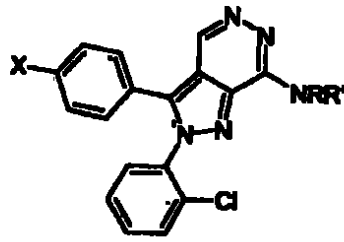
Una mezcla del cloruro 11f (100 mg 0.28 mmol) 4-carbamoyl-4-(isopropilamino)-piperidina (85 mg 0.306 mmol) y trietilamina (0.13 ml 0.92 mmol) en etanol seco (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua precipitando los sólidos. El filtrado se acidificó y se lavó con acetato de etilo retirando las impurezas. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano se secó y se concentró dando un sólido bruto. Éste se combinó con los sólidos filtrados y se purificó usando un lecho corto de gel de sílice con MeOH al 10%/EtOAc como eluyente proporcionando el producto deseado 1A-1 (46 mg 30%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.68-7.41 (m, 6H), 7.19-7.14 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.16-4.13 (t, 2H).

162

2H) 2.95-2.92 (m, 1H) 2.17-2.12 (m, 2H) 1.83-1.80 (d, 2H) 1.10 (d, 6H) EM (m/z) 524.5 (M+H)⁺ Tiempo de retención (TR) 1.7 min

Los compuestos indicados a continuación en las Tablas 1A y 1B se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del Compuesto 1A-1 usando los materiales de partida apropiados que están disponibles en el mercado preparando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos indicados a continuación se aislaron generalmente en forma de su base libre y después se convirtieron en la sal clorhidrato correspondiente antes del ensayo in vivo (si se ensayaron in vivo)

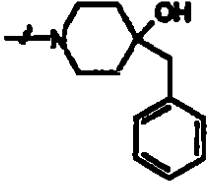
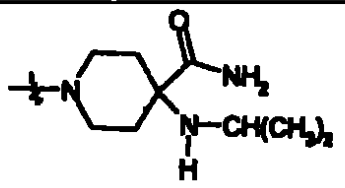
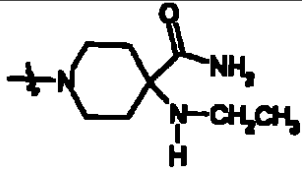
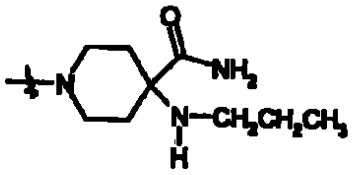
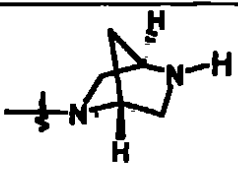
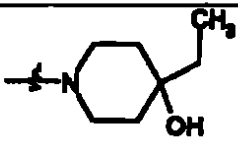
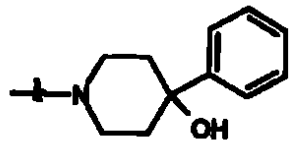
Tabla 1A



Ejemplo N°	X	NRR'	EM (M+H)	Tiempo de retención de HPLC
1A-2	Cl		439.10	1.1
1A-3	Cl		564.10	1.7

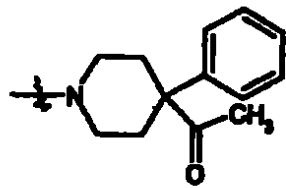
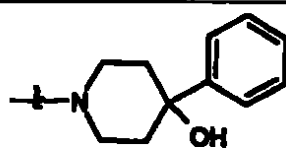
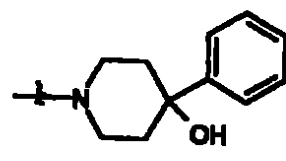
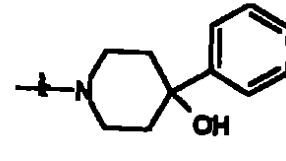
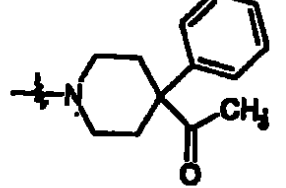
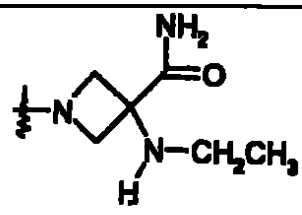
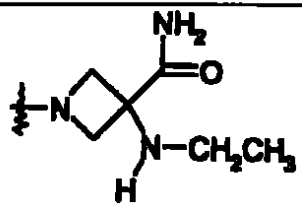
167

163

1A-4	Cl		530 45	2 4
1A-5	Cl		524 30	1 3
1A-6	Cl		510 30	1 4
1A-7	Cl		524 53	1 7
1A-8	F		420 30	1 8
1A-9	F		452 40	1 9
1A-10	F		500 40	2

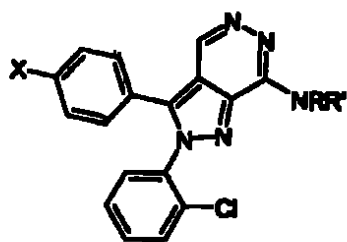
168

164

1A-11	F		526 40	2 2
1A-12	Cl		516 30	2 6
1A-13	H		482 40	2 3
1A-14	CH ₃		496 40	2 6
1A-15	Cl		542 30	2 6
1A-16	Cl		482 3	1 7
1A-17	F		466 3	1 6

165

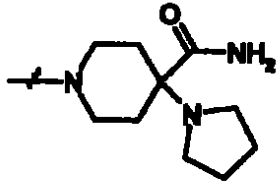
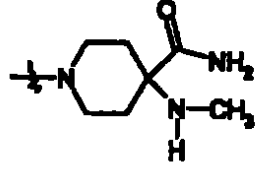
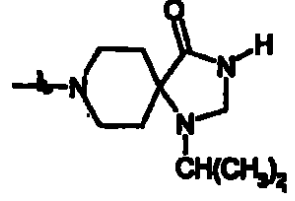
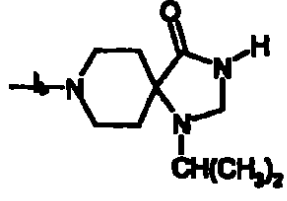
Tabla 1B



Ejemplo Nº	X	-NRR'	¹ H RMN (400 Hz, CD ₃ OD)
1A-18	F		δ 8.80 (s, 1H) 7.64-7.41 (m, 6H) 7.17 (t, 2H) 4.55-4.51 (a, 2H) 4.22-4.14 (a, 2H) 2.22-2.17 (a, 2H) 1.84-1.80 (a, 2H) 1.54 (c, 2H) 0.97 (t, 3H)
1A-19	F		δ 8.79 (s, 1H) 7.67-7.40 (m, 6H) 7.19-7.15 (m, 2H) 4.38 (a, 2H) 4.24 (a, 2H) 2.56-2.54 (c, 2H) 2.22-2.16 (a, 2H) 1.84-1.80 (a, 2H) 1.16-1.12 (t, 3H)
1A-20	F		δ 8.79 (s, 1H) 7.59-7.18 (m, 8H) 4.51-4.43 (a, 2H) 4.19-4.13 (a, 2H) 2.59 (s, 1H) 2.16-2.00 (m, 4H) 1.79-1.12 (m, 10H)

140

166

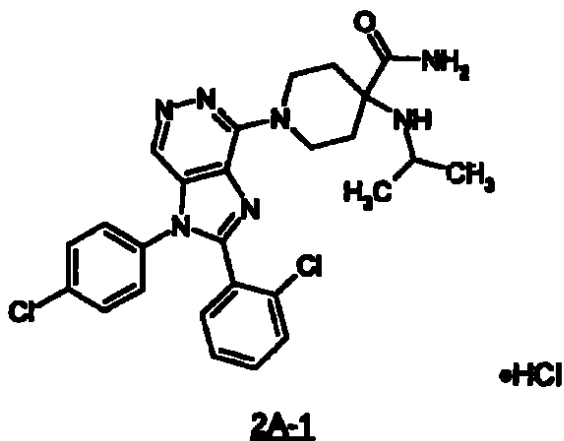
1A 21	F		δ 8.79 (s 1H) 7.70-7.16 (m 8H) 4.68-4.61 (a 2H) 3.92-3.88 (a 2H) 2.75-2.66 (m 4H) 2.20-2.16 (a 2H) 1.86-1.83 (a 2H) 1.78-1.71 (m 4H)
1A 22	F		δ 8.80 (s 1H) 7.70-7.16 (m 8H) 4.50-4.42 (a 2H) 4.18-4.14 (a 2H) 2.53 (s 3H) 2.21-2.12 (a 2H) 1.84-1.76 (a 2H)
1A-23	F		δ 8.80 (s 1H) 7.70-7.16 (m 8H) 4.76-4.72 (a 2H) 4.27 (s 2H) 4.25-4.20 (a 2H) 3.19-3.16 (m 1H) 2.02-1.95 (a 2H) 1.88-1.84 (a 2H) 1.08 (d 6H)
1A 24	Cl		δ 8.81 (s 1H) 7.71-7.37 (m 8H) 4.76-4.73 (a 2H) 4.27 (s 2H) 4.25-4.21 (a 2H) 3.18-3.14 (m 1H) 2.04-1.96 (a 2H) 1.92-1.86 (a 2H) 1.09 (d 6H)

Los Ejemplos 2 y 3 ilustran la preparación de análogos de imidazo[4,5-d]pindazina que tienen las Fórmulas generales (II) y (IV)

Ejemplo 2

X7
168

Preparación de clorhidrato de amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]píndazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico (2A-1)



- 5 Una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4 5-
d]píndazina (1.2h, 11 mg 0.29 mmol) amida del ácido 4-isopropilamino-
piperidina-4-carboxílico (6 mg 0.032 mmol) y NEt₃ (8 µl 0.06 mmol) en EtOH
(1 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a
temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con
10 etilenglicol (1.5 ml) y se añadió NEt₃ (8 µl). La mezcla de reacción se calentó a
120°C durante 1.5 horas y a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se
enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O. La solución acuosa se
extrajo con CH₂Cl₂ (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con
NaCl ac. sat. se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó
15 sobre una placa chromatotron (1 mm) usando 10:1 de CH₂Cl₂/MeOH (NH₃)
dando la amina libre 2A-1 (8 mg) en forma de un sólido +HCl. EM (M+1)
523.9. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.08 (6H d) 1.80-1.87 (2H m) 2.16-2.25 (2H m)
2.95-3.08 (1H m) 4.18-4.30 (2H m) 4.32-4.42 (2H m) 7.30-7.70 (8H m)

472

168

A una suspensión de amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico (2A-1, 8 mg) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano 8 µl) La mezcla de reacción se agitó durante 0 25 horas y se concentró al vacío dando la sal clorhidrato de 2A-1 en forma de un sólido amorfo

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación del Compuesto 2A-1 usando los materiales de partida apropiados que están disponibles en el mercado o se preparan usando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-etilamino-piperidina-4-carboxílico

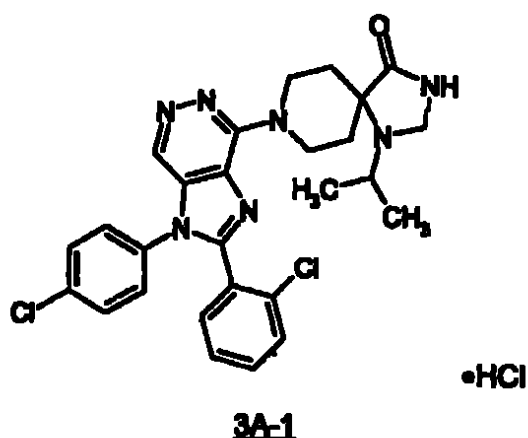
amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-4-isopropilamino-piperidina-4-carboxílico

amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico

- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-metilamino-azetidina-3-carboxílico
- 5 amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-etilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-metilamino-azetidina-3-carboxílico
- 10 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-metil-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-etil-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-azetidina-3-carboxílico
- 15 amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-metilamino-pirrolidina-3-carboxílico
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-etilamino-pirrolidina-3-carboxílico y
- amida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-3-isopropilamino-pirrolidina-3-carboxílico
- 20

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de 8-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]pindazin-4-il]-1-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona (3A-1)



Una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4 5-
d]piridazina (1-2h, 11 mg 0.29 mmol) 1-isopropil-1 3 8-triaza-espiro[4 5]decan-
 4-ona (6 mg 0.032 mmol) y NEt₃ (8 µl 0.06 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó a
 5 reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura
 ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con etilenglicol (1.5 ml) y
 se añadió NEt₃ (8 µl). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2
 horas y a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a
 temperatura ambiente y se diluyó con H₂O. La solución acuosa se extrajo con
 10 CH₂Cl₂ (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac.
 sat. se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una
 placa chromatotron (1 mm) usando 10:1 de CH₂Cl₂/MeOH (NH₃) dando la
 amina libre 3A-1 (10 mg) en forma de un sólido. +IQPA EM (M+1) 535.9. ¹H
 RMN (CD₂Cl₂) δ 1.06 (6H d) 1.82-1.98 (4H m) 3.12-3.21 (1H m) 4.18-4.25
 15 (2H m) 4.28 (3H s) 4.84-4.92 (2H m) 6.20 (1H s) 7.18-7.23 (2H m) 7.35-
 7.47 (5H m) 7.51-7.55 (1H m) 8.70 (1H s).

A una solución de 8-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4 5-
d]piridazin-4-il]-1-isopropil 1 3 8 triaza-espiro[4 5]decan-4-ona (3A-1, 10 mg) en
 CH₂Cl₂ se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano 10 µl). La mezcla de

X75
171

reacción se agitó durante 0.25 horas y se concentró al vacío dando la sal clorhidrato de 3A-1 en forma de un polvo blanco

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación del Compuesto 3A-1 usando los materiales de partida apropiados que están disponibles en el mercado o se preparan usando preparaciones bien conocidas por los especialistas en la técnica

- 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-il]-5-metil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona
- 10 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-il]-5-isopropil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona
- 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-il]-5-isopropil-7-metil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona
- 15 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-il]-5-isopropil-7-metil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona y
- 2-[2-(2-cloro-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-il]-5-isopropil-2,5,7-triaza-espiro[3,4]octan-8-ona

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención en la práctica de la presente invención puede ponerse de manifiesto por medio de la actividad en al menos uno de los protocolos descritos a continuación en este documento. En los protocolos descritos a continuación se usan las siguientes siglas

- BSA - albúmina de suero bovino
- DMSO - dimetilsulfóxido
- 25 EDTA - ácido etilendiamina tetraacético

XZ
172

PBS - solución salina tamponada con fosfato

EGTA - ácido etilenglicol-*bis*-(β-aminoetil éter) *N N N N*-tetraacético

GDP - guanosina difosfato

sc - por vía subcutánea

5 po - por vía oral

ip - por vía intrapentoneal

icv - por vía intracerebroventricular

iv - por vía intravenosa

[³H]SR141716A - clorhidrato de *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida radiomarcado disponible de
10 Amersham Biosciences Piscataway NJ

[³H]CP-55940 - 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5 hidroxil-2-(3-hidroxipropil)-ciclohexil]-fenol radiomarcado disponible de NEN Life Science Products
Boston MA.

15 AM251 *N*-(piperidin-1-il)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-yodofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida disponible de TocrisTM Ellisville MO

Los compuestos 1A-1 a 1A-24, 2A-1 y 3A-1 enumerados en la sección de Ejemplos anterior se ensayaron en el ensayo de unión al receptor CB-1 a continuación. Los compuestos proporcionaron un intervalo de actividades de
20 unión de 0.2 nM a 21 nM. Los compuestos seleccionados que tienen una actividad <20 nM después se ensayan en el Ensayo de Unión de GTPγ [³⁵S] a CB-1 y en el ensayo de unión a CB-2 descritos a continuación en la sección de Ensayos Biológicos de Unión. Los compuestos seleccionados después se ensayan *in vivo* usando uno o más de los ensayos funcionales descritos en la
25 sección de Ensayos Biológicos Funcionales a continuación.

Ensayos Biológicos In Vitro

Los sistemas de bioensayo para determinar las propiedades de unión a CB-1 y CB-2 y la actividad farmacológica de los ligandos del receptor de cannabinoides se describen por Roger G Pertwee en Pharmacology of
5 Cannabinoid Receptor Ligands Current Medicinal Chemistry, 6 635-664 (1999) y en el documento WO 92/02640 (Solicitud de Estados Unidos N° 07/564 075 presentada el 8 de agosto de 1990 incorporada en este documento como referencia)

Los siguientes ensayos se diseñaron para detectar compuestos que
10 inhiben la unión de [³H] SR141716A (ligando de CB-1 radiomarcado selectivo) y [³H] 5-(1 1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)-ciclohexil]-fenol ([³H] CP-55940 ligando de CB-1/CB-2 radiomarcado) a sus respectivos receptores

Protocolo de Unión al Receptor CB-1 de Rata

Se picaron cerebros PelFreeze (disponibles de Pel Freeze Biologicals
15 Rogers Arkansas) y se pusieron en tampón de preparación de tejidos (Tris HCl 5 mM pH = 7.4 y EDTA 2 mM) se homogeneizaron en un Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado después se centrifugó a 1 000 X g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 100 000 X G durante 1 hora a 4°C. El sedimento
20 después se resuspendió en 25 ml de TME (Tris 25 mM pH = 7.4 MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro usado. Se realizó un ensayo de proteínas y se añadieron al ensayo 200 µl de tejido que constituyan un total de 20 µg.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (BSA al 0.5% DMSO al 10% y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de
25 polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [³H] SR141716A en un tampón

de ligando (BSA al 0.5% más TME) y se añadieron 25 µl a la placa. Se usó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y después se añadieron a la placa 200 µl de tejido cerebral de rata a la concentración apropiada. Las placas se cubrieron y se pusieron en un incubador a 20°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación se añadieron 250 µl de tampón de parada (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Las placas después se recogieron por Skatron sobre tiras de filtro GF/B prehumedecidas en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Por la mañana los filtros se contaron en un contador Wallac Betaplate™ (disponible de PerkinElmer Life Sciences™ Boston MA).

Protocolo de Unión al Receptor CB-1 Humano

Se recogieron células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) transfectadas con el ADNc del receptor CB-1 (obtenido de la Dra. Debra Kendall, University of Connecticut) en tampón de homogeneización (EDTA 10 mM, EGTA 10 mM, Bicarbonato Na 10 mM, inhibidores de proteasa, pH = 7.4) y se homogeneizaron con un Homogeneizador Dounce. El homogeneizado después se centrifugó a 1 000 X g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 25 000 X G durante 20 minutos a 4°C. El sedimento después se resuspendió en 10 ml de tampón de homogeneización y se volvió a centrifugar a 25 000X G durante 20 minutos a 4°C. El sedimento final se resuspendió en 1 ml de TME (tampón Tns 25 mM (pH = 7.4) que contenía MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM). Se realizó un ensayo de proteínas y se añadieron al ensayo 200 µl de tejido que constituyan un total de 20 µg.

179
175

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (BSA al 0.5% DMSO al 10% y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [³H] SR141716A en un tampón de ligando (BSA al 0.5% más TME) y se añadieron 25 µl a la placa. Las placas se cubrieron y se pusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación se añadieron 250 µl de tampón de parada (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Las placas después se recogieron por Skatron sobre tiras de filtro GF/B prehumedecidas en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Por la mañana los filtros se contaron en un contador Wallac Betaplate™ (disponible de PerkinElmer Life Sciences™ Boston MA).

Protocolo de Unión al Receptor CB-2

Se recogieron células de ovario de hámster Chino K1 (CHO-K1) transfectadas con ADNc de CB-2 (obtenido de la Dra. Debra Kendall, University of Connecticut) en tampón de preparación de tejidos (tampón Tris-HCl 5 mM (pH = 7.4) que contenía EDTA 2 mM) se homogeneizaron en un Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado después se centrifugó a 1 000 X g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 100 000 X G durante 1 hora a 4°C. El sedimento después se resuspendió en 25 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH = 7.4) que contenía MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro usado. Se realizó un ensayo de proteínas y se añadieron al ensayo 200 µl de tejido que constituirían un total de 10 µg.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (BSA al 0.5% DMSO al 10% y TME al 80.5%) y después se añadieron 25 µl a una

179

180
176

placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^3H] CP-55940 en un tampón de ligando (BSA al 0.5% y TME al 99.5%) y se añadieron después 25 μl a cada pocillo a una concentración 1 nM. Se usó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y después se añadieron a la placa 200 μl de tejido a la concentración apropiada. Las placas se cubrieron y se pusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 μl de tampón de parada (BSA al 5% más TME) a la placa de reacción. Las placas después se recogieron por el formato Skatron sobre tiras de filtro GF/B prehumedecidas en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Después, los filtros se contaron en un contador Wallac BetaplateTM.

Ensayo de Unión de GTP γ [^{35}S] a CB-1

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el ADNc del receptor CB-1 humano. Las membranas se prepararon a partir de células como se ha descrito por Bass y col. en "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists" Molecular Pharmacology 50: 709-715 (1996). Los ensayos de unión de GTP γ [^{35}S] se realizaron en un formato FlashPlateTM de 96 pocillos por duplicado usando GTP γ [^{35}S] 100 pM y 10 μg de membrana por pocillo en un tampón de ensayo compuesto por Tris HCl 50 mM pH 7.4, MgCl₂ 3 mM pH 7.4, MgCl₂ 10 mM, EGTA 20 mM, NaCl 100 mM, GDP 30 μM , albúmina de suero bovino al 0.1% y los siguientes inhibidores de proteasa: bacitracina a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, benzamidina a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, aprotinina a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, leupeptina a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La mezcla de ensayo después se incubó con concentraciones crecientes de antagonista (de 10^{-10} M a 10^{-5} M) durante 10 minutos y se estimuló con el agonista

78/177

cannabinoide CP 55940 (10 μ M) Los ensayos se realizaron a 30°C durante una hora Las FlashPlates™ después se centrifugaron a 2000 Xg durante 10 minutos Después se cuantificó la estimulación de la unión de GTP- γ [³⁵S] usando un Wallac Microbeta Los cálculos de la CE₅₀ se hicieron usando 5 Prism™ de Graphpad

El agonismo inverso se midió en ausencia de agonista

Protocolo de Ensayo Funcional de CB-1 Basado en FLIPR

Para este ensayo se usaron células CHO-K1 co-transfectadas con el ADNc del receptor CB-1 humano (obtenido de la Dra Debra Kendall University of Connecticut) y la proteína G promiscua G16 Las células se sembraron 48 10 horas antes a 12 500 células por pocillo en placas de ensayo transparentes negras de 384 pocillos recubiertas con colágeno Las células se incubaron durante 1 hora con Fluo-4 AM 4 μ M (Molecular Probes) en DMEM (Gibco) que contenía probenidica 2.5 mM y ácido plurónico (0.04%) Las placas después se 15 lavaron 3 veces con solución salina tamponada con HEPES (que contenía probenidica 2.5 mM) para retirar el exceso de colorante Después de 20 minutos las placas se añadieron al FLIPR individualmente y se controlaron continuamente los niveles de fluorescencia durante un periodo de 80 segundos Las adiciones de compuestos se hicieron simultáneamente a los 384 pocillos 20 después de 20 segundos de línea base Los ensayos se realizaron por triplicado y se generaron curvas de concentración-respuesta de 6 puntos Los compuestos antagonistas posteriormente se estimularon con WIN 55 212-2 (agonista) 3 μ M Los datos se analizaron usando Graph Pad Prism

Detección de Agonistas Inversos

Se usó el siguiente protocolo de ensayo de AMP cíclico usando células intactas para determinar la actividad agonista inversa.

Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de sembrado de 10 000-14 000 células por pocillo a una concentración de 100 μ l por pocillo. Las placas se incubaron durante 24 horas en un incubador a 37°C. El medio se retiró y se añadió medio que carecía de suero (100 μ l). Las placas después se incubaron durante 18 horas a 37°C.

Se añadió medio libre de suero que contenía IBMX 1 mM a cada pocillo seguido de 10 μ l de compuesto de ensayo (solución madre 1:10 (compuesto 25 mM en DMSO) en DMSO al 50%/PBS) diluido 10x en PBS con BSA al 0.1%. Después de incubar durante 20 minutos a 37°C se añadió Forskolina 2 μ M y después la mezcla se incubó durante 20 minutos más a 37°C. El medio se retiró se añadieron 100 μ l de HCl 0.01 N y después la mezcla se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. El lisado celular (75 μ l) junto con 25 μ l de tampón de ensayo (proporcionado en el kit de ensayo de AMPc FlashPlate™ disponible de NEN Life Science Products Boston MA) se introdujo en una FlashPlate (placa de centelleo). Se añadieron patrones de AMPc e indicador de AMPc siguiendo el protocolo del kit. La flashplate después se incubó durante 18 horas a 4°C. El contenido de los pocillos se aspiró y se contó en un contador de Centelleo.

Ensayos Biológicos In Vivo

Se ha demostrado que agonistas cannabinoides tales como Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y CP-55940 afectan a cuatro comportamientos característicos en los ratones conocidos colectivamente como la Tétrada. Para una descripción de estos comportamientos véase Smith P B y col en "The

pharmacological activity of anandamide a putative endogenous cannabinoid in mice J. Pharmacol. Exp. Ther., **270** (1) 219-227 (1994) y Wiley J y col en "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats" Eur. J. Pharmacol., **276**(1-2) 49-54 (1995) La inversión de estas actividades en los ensayos de

5 Actividad Locomotora Catalepsia Hipotermia y Placa Caliente descritos a continuación proporciona una exploración de la actividad *in vivo* de los antagonistas de CB-1

Todos los datos se presentan como % de inversión con respecto al agonista solo usando la siguiente fórmula $(CP/agonista - vehiculo/agonista)/(vehiculo/vehiculo - vehiculo/agonista)$ Los números

10 negativos indican una potenciación de la actividad agonista o la actividad no antagonista Los números positivos indican una inversión de la actividad para ese ensayo particular

Actividad Locomotora

15 Se pretrataron ratones ICR macho (n=6) (17-19 g Charles River Laboratories Inc. Wilmington MA) con el compuesto de ensayo (sc, po ip o icv) Quince minutos después los ratones se estimularon con CP-55940 (sc) Veinticinco minutos después de la inyección del agonista los ratones se pusieron en jaulas acrílicas transparentes (431 8 cm x 20 9 cm x 20 3 cm) que

20 contenían virutas de madera limpias Se dejó que los sujetos exploraran el medio durante un total de aproximadamente 5 minutos y la actividad se registró por detectores de movimiento infrarrojos (disponibles de Coulbourn Instruments™ Allentown PA) que estaban situados en la parte superior de las jaulas Los datos se recogieron por medio de un ordenador y se expresaron

25 como "unidades de movimiento"

184
180

Catalepsia

Se pretrataron ratones ICR macho (n=6) (17-19 g tras la llegada) con compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv) Quince minutos después los ratones se estimularon con CP-55940 (sc) Noventa minutos después de la inyección los
5 ratones se pusieron en un anillo de acero de 6.5 cm unido a un soporte de anillo a una altura de aproximadamente 12 pulgadas (30.48 cm) El anillo se montó en orientación horizontal y el ratón se suspendió en el hueco del anillo de manera que se sujetaba al perímetro con las patas delanteras y traseras. Se registró el periodo de tiempo durante el cual el ratón permanecía
10 completamente inmóvil (con la excepción de los movimientos respiratorios) durante un periodo de 3 minutos

Los datos se presentaron como un índice de inmovilidad en porcentaje. El índice se calculó dividiendo el número de segundos durante los cuales el ratón permanecía sin movimiento por el tiempo total del periodo de observación
15 y multiplicando el resultado por 100. Después se calculó un porcentaje de inversión con respecto al agonista

Hipotermia

Se pretrataron ratones ICR macho (n=5) (17-19 g tras la llegada) con compuestos de ensayo (sc, po, ip o icv) Quince minutos después los ratones
20 se estimularon con el agonista cannabinoide CP-55940 (sc) Sesenta y cinco minutos después de la inyección del agonista se tomaron las temperaturas corporales rectales. Esto se hizo insertando una pequeña sonda de termostato aproximadamente 2-2.5 cm en el recto. Las temperaturas se registraron con una precisión de un décimo de un grado

25

Placa Caliente

185
181

Se pretrataron ratones ICR macho (n=7) (17-19 g tras la llegada) con compuestos de ensayo (sc, po ip o iv) Quince minutos después los ratones se estimularon con agonista cannabinoide CP-55940 (sc) Cuarenta y cinco minutos después en cada ratón se ensayó la inversión de la analgesia usando
5 un medidor de placa caliente convencional (Columbus Instruments) La placa caliente era de 10" x 10" x 0.75" (25.4x25.4x1.91 cm) con una pared acrílica transparente alrededor Se registró la latencia hasta que el animal daba una coz, se lamía o sacudía la pata trasera o saltaba de la plataforma con una precisión de un décimo de segundo El cronómetro la activaba por el
10 experimentador y cada ensayo se terminó a los 40 segundos Los datos se presentaron como un porcentaje de inversión de la analgesia inducida por el agonista

Ingesta de Alimentos

La siguiente exploración se usó para evaluar la eficacia de compuestos
15 de ensayo para inhibir la ingesta de alimentos en ratas Sprague Dawley después de una noche de ayuno

Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho de Charles River Laboratories Inc (Wilmington MA) Las ratas se encerraron individualmente y se alimentaron con pienso en polvo Se mantuvieron con un ciclo de
20 luz/oscuridad de 12 horas y recibieron alimentos y agua *ad libitum* Los animales se aclimataron al animalario durante un periodo de una semana antes de realizar el ensayo El ensayo se completó durante la parte luminosa del ciclo

Para realizar la exploración de eficacia de ingesta de alimentos las ratas
25 se transfirieron a jaulas de ensayo individuales sin pienso la tarde previa al

ensayo y las ratas se dejaron en ayunas durante una noche. Después del ayuno durante una noche a las ratas se les dosificó a la mañana siguiente vehículo o compuestos de ensayo. Como control positivo se dosificó un antagonista conocido (3 mg/kg) y un grupo de control recibió vehículo solo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosificaron a intervalos entre 0.1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo convencional fue metilcelulosa al 0.5% (p/v) en agua y la vía de administración convencional fue la vía oral. Sin embargo se usaron diferentes vehículos y vías de administración para acomodar diversos compuestos cuando se requería. El pienso se proporcionó a las ratas 30 minutos después de la dosificación y se inició el sistema de ingesta de alimentos automático Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). Se registró de forma continua la ingesta de alimentos por parte de las ratas individuales a intervalos de 10 minutos durante un periodo de dos horas. Cuando se requirió se registró la ingesta de alimentos manualmente usando una báscula electrónica; el alimento se pesó cada 30 minutos desde el momento en el que se proporcionó el pienso hasta que transcurrieron cuatro horas desde ese momento. La eficacia del compuesto se determinó comparando el patrón de ingesta de alimentos de las ratas tratadas con compuesto con el control de vehículo y el control positivo convencional.

Ingesta de alcohol

El siguiente protocolo evalúa los efectos de la ingesta de alcohol en ratas hembra que ingieren alcohol (P) (criadas en la Universidad de Indiana) con un historial extenso de ingestión de alcohol. Las siguientes referencias proporcionan descripciones detalladas de ratas P, LI, T-K y col. Indiana

selection studies on alcohol related behaviors" en Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds McClearn C E Detric R.A. y Erwin V G) Research Monograph 6 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville MD Lumeng L y col "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems 3 Academic Press Nueva York 537-544 (1977) y Lumeng L y col "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats Pharmacol. Biochem Behav. 16 125-130 (1982)

A ratas hembra se les dejó 2 horas de acceso al alcohol (10% v/v y agua elección de 2 frascos) diariamente al inicio del ciclo de oscuridad Las ratas se mantuvieron en un ciclo inverso para facilitar las interacciones con el experimentador Los animales inicialmente se asignaron a cuatro grupos equiparados para las ingestas de alcohol Grupo 1 - vehículo (n=8) Grupo 2 - control positivo (por ejemplo 5.6 mg/kg de AM251 n = 8) Grupo 3 - baja dosis de compuesto de ensayo (n = 8) y Grupo 4 - alta dosis de compuesto de ensayo (n = 8) Los compuestos de ensayo se mezclaron generalmente en un vehículo de β -ciclodextrina al 30% (p/v) en agua destilada a un volumen de 1-2 ml/kg Las inyecciones de vehículo se administraron a todos los grupos durante los dos primeros días del experimento Esto se siguió por 2 días de inyecciones de fármaco (a los grupos apropiados) y un día final de inyecciones de vehículo En los días de inyección de fármaco los fármacos se administraron sc 30 minutos antes de un periodo de acceso al alcohol de 2 horas Durante el periodo de ensayo se midió la ingesta de alcohol para todos los animales y se realizó una comparación entre los animales tratados con fármaco y tratados

con el vehículo para determinar los efectos de los compuestos sobre el comportamiento de beber alcohol

Se hicieron estudios de bebida adicionales utilizando ratones C57BL/6 hembra (Charles River) Varios estudios han demostrado que esta cepa de ratones consumirá fácilmente alcohol sin que se requiera ninguna manipulación o requiriéndose muy poca (Middaugh y col "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3) 175-183 1999 Le y col "Alcohol Consumption by C57BL/6 BALB/c and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior 47 375-378 1994)

Para los propósitos de los inventores tras la llegada (17-19 g) los ratones se encerraron individualmente y recibieron un acceso ilimitado a pienso de rata en polvo agua y una solución de alcohol al 10% (p/v) Después de 2-3 semanas de acceso ilimitado se restringió el agua durante 20 horas y se restringió el alcohol a sólo 2 horas de acceso al día Esto se hizo de tal manera que el periodo de acceso fue las ultimas 2 horas de la parte oscura del ciclo de luz

Una vez estabilizado el comportamiento de bebida comenzó el ensayo Los ratones se consideraron estables cuando el consumo medio de alcohol durante 3 días fue $\pm 20\%$ del promedio para los 3 días El día 1 del ensayo consistió en que todos los ratones recibían inyección de vehículo (sc o ip) De treinta a 120 minutos después de la inyección se proporcionó acceso al alcohol y al agua Se calculó el consumo de alcohol para ese día (g/kg) y se asignaron grupos (n=7-10) de forma que todos los grupos tuvieran una ingesta de alcohol equívoca En los días 2 y 3 a los ratones se les inyectó vehículo o compuesto

185
x89

de ensayo y se siguió el mismo protocolo que el día anterior. El día 4 fue un día de eliminación y no se administraron inyecciones. Los datos se analizaron usando medidas repetidas ANOVA. El cambio en el consumo de agua o de alcohol se comparó con vehículo para cada día del ensayo. Los resultados positivos se interpretarían como un compuesto que era capaz de reducir significativamente el consumo de alcohol sin tener ningún efecto sobre el agua.

Consumo de Oxígeno

Procedimientos

Se mide el consumo de oxígeno en cuerpo entero usando un calorímetro indirecto (Oxymax de Columbus Instruments Columbus OH) en ratas Sprague Dawley macho (si se usa otra cepa de rata o se usan ratas hembra se especificará). Se ponen ratas (300-380 g de peso corporal) en las cámaras del calorímetro y las cámaras se ponen en controladores de actividad. Estos estudios se realizan durante el ciclo de luz. Antes de medir el consumo de oxígeno a las ratas se les suministra pienso convencional *ad libitum*. Durante la medición del consumo de oxígeno no está disponible el alimento. Se miden el consumo de oxígeno basal pre-dosificación y la actividad ambulatoria cada 10 minutos durante 2.5 a 3 horas. Al final del periodo basal pre-dosificación las cámaras se abren y a los animales se les administra una sola dosis de compuesto (el intervalo de dosificación habitual es de 0.001 a 10 mg/kg) por sonda oral (u otra vía de administración según se especifique es decir sc, ip, iv). Los fármacos se preparan en metilcelulosa, agua u otro vehículo especificado (los ejemplos incluyen PEG400, beta-ciclodextrano al 30% y propilenglicol). El consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria se miden

186

cada 10 minutos durante un periodo adicional de 1-6 horas 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 el contenido de oxígeno en los orificios de entrada y salida. Los controladores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja separados por una distancia de una pulgada (2.54 cm) de cada eje la actividad ambulatoria se registra cuando se rompen dos haces consecutivos y los resultados se registran como cuentas

El consumo de oxígeno en reposo durante el periodo de pre-dosificación y de post-dosificación se calcula promediando los valores del consumo de O₂ de 10 minutos excluyendo los periodos de alta actividad ambulatoria (recuento de actividad ambulatoria > 100) y excluyendo los primeros 5 valores del periodo pre-dosis y el primer valor del periodo post-dosis. El cambio en el consumo de oxígeno se presenta como un porcentaje y se calcula dividiendo el consumo de oxígeno en reposo post-dosificación entre el consumo de oxígeno pre-dosis multiplicado por 100. Los experimentos típicamente se realizarán con n = 4-6 ratas y los resultados presentados son media +/- ETM

Interpretación

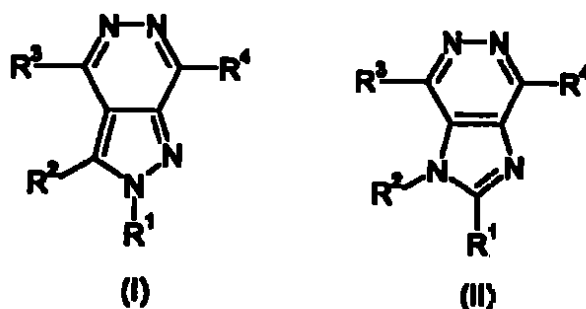
Un aumento en el consumo de oxígeno > 10% se considera un resultado positivo. Históricamente las ratas tratadas con vehículo no presentan ningún cambio en el consumo de oxígeno respecto al valor basal pre-dosis

187

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1 Un compuesto de Fórmula (I) o (II)



en las que

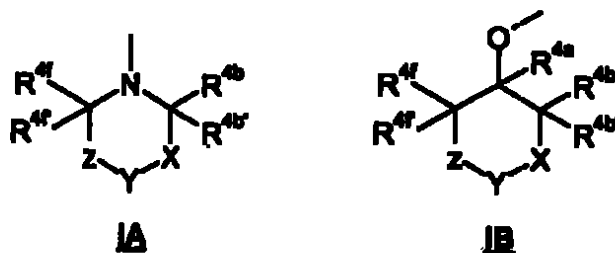
R¹ es un anillo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido

- 10 R² es un anillo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido

R³ es hidrógeno alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido o anillo

R⁴ es

(i) un grupo que tiene la Fórmula (IA) o la Fórmula (IB)



- 15

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃)

cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6) (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

10 o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomados junto con R^{4a} $R^{4a'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forman un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

X es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ en el que cada uno de R^{4c} y $R^{4c'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6)- di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

20 o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomados junto con R^{4a} $R^{4a'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forman un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

Y es oxígeno azufre $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ en el que cada uno de R^{4d} y $R^{4d'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi

25

(C₁-C₆) acloxi aclo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- di-alquilamino (C₁-C₄)- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- ari-alquilamino (C₁-C₄)- heteroari-alquilamino (C₁-C₄)- ari heteroari un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado
5 y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4d} y R^{4e} tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros donde dicho anillo heterocíclico dicho
10 anillo lactona y dicho anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes y dicho anillo lactona y dicho anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o

Y es -NR^{4d}- en el que R^{4d} es un hidrógeno o un resto químico
15 seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₆) alquil (C₁-C₃)sulfonilo- alquilamino (C₁-C₃)sulfonilo- di-alquilamino (C₁-C₃)sulfonilo- aclo alquil (C₁-C₆)-O-C(O)- ari y heteroari en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

Z es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4a})(R^{4b})- en el que cada uno de R^{4a} y
20 R^{4b} es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) acloxi aclo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N C(O) alquilamino (C₁-C₆)- di alquilamino (C₁-C₄)- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino- ari-alquilamino (C₁-C₄)- heteroari-alquilamino (C₁-C₄)-
25 ari heteroari un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado

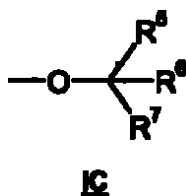
y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4a} o $R^{4a'}$ tomados junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

- 5 cada uno de R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxilamino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)-
 10 heteroarilalquilamino (C_1-C_4)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un
 15 enlace puente metileno o un enlace puente etileno

(ii) un grupo que tiene la Fórmula (IC)



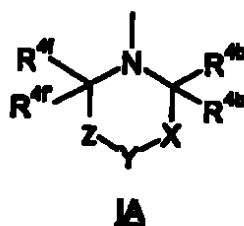
- en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es un alquilo (C_1-C_4)- opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico
 20 de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados juntos forman una lactona de 5-6 miembros lactama de 4-6 miembros o un heterociclo de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno en el que dicha lactona
 5 dicha lactama y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes o

(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8) aril-alquilo (C_1-C_4) un cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado hidroxialquilo (C_1-C_8) alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_8) heteroarilalquilo (C_1-C_3) y un heterociclo total
 10 o parcialmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un profármaco de dicho compuesto o de dicha sal o un solvato o hidrato de dicho compuesto
 15 dicha sal o dicho profármaco

2 El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^4 es un grupo que tiene la Fórmula (IA)



20 en la que

cada uno de R^{4b} y R^{4s} es independientemente hidrógeno $H_2NC(O)$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8)

acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)-
 anilo heteroanilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado
 y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el
 que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

5 o R^{4b} o R^{4b'} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un
 enlace puente metileno o un enlace puente etileno

X es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4c})(R^{4c'})- en el que R^{4c} es hidrógeno
 ciano hidroxí amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo
 compuesto por alquilo (C₁-C₈) alcoxi (C₁-C₈) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-
 10 C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₈)-
 (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₈)- acilamino- aril-alquilamino
 (C₁-C₄)- heteroaryl-alquilamino (C₁-C₄)- anilo heteroanilo un heterociclo de 3-6
 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6
 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente
 15 sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4c} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace
 puente metileno o un enlace puente etileno y

R^{4c'} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el
 grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-
 20 C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- anilo heteroanilo un heterociclo de 3-6
 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6
 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4c'} tomado junto con R^{4a} R^{4a'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace
 25 puente metileno o un enlace puente etileno

- Y es oxígeno azufre $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ en el que R^{4d} es hidrógeno ciano hidroxil amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ alquil (C_1-C_4) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6)-
- 5 (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4) heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)- anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y
- 10 $R^{4d'}$ es hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente
- 15 sustituido con uno o más sustituyentes
- o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros en el que dicho anillo heterocíclico dicho anillo lactona y dicho anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o
- 20 más sustituyentes y dicho anillo lactona y dicho anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o
- Y es $-NR^{4d'}$ en el que $R^{4d'}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6)
- 25 alquil (C_1-C_3)-sulfonilo- alquil (C_1-C_3)-aminosulfonilo- di-alquil (C_1-C_3)-

194

aminosulfonilo- acilo alquil (C₁-C₈)-O-C(O)- arilo y heteroarilo en el que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

Z es un enlace -CH₂CH₂- o -C(R^{4a})(R^{4a'})- en el que R^{4a} es hidrógeno ciano hidroxil amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo
 5 compuesto por alquilo (C₁-C₈) alcoxi (C₁-C₈) acloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₈)- (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₈)- acilamino- aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6
 10 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4a} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

R^{4a} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el
 15 grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

20 o R^{4a'} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

cada uno de R^{4b} y R^{4b'} es independientemente hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- arilo
 25 heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un

195

anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4f} o R^{4f'} tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

3 El compuesto de la reivindicación 2 en el que

cada uno de R¹ y R² es independientemente un fenilo sustituido

R^{4b} es hidrógeno un alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido o tomado
10 junto con R^{4e} R^{4e'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

R^{4b'} es hidrógeno un alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4e} R^{4e'} R^{4f} o R^{4f'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

15 R^{4f} es hidrógeno un alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

R^{4f'} es hidrógeno un alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido o tomado junto con R^{4b} R^{4b'} R^{4c} o R^{4c'} forma un enlace un enlace puente metileno o un
20 enlace puente etileno

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

4 El compuesto de la reivindicación 2 ó 3 en el que

X es $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ en el que cada uno de R^{4c} y $R^{4c'}$ es independientemente hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre alquilo (C_1-C_6) alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ o (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ en el que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

5 o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado junto con R^{4e} $R^{4e'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

Y es $-NR^{4d'}$ en el que $R^{4d'}$ es hidrógeno o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquilsulfonilo (C_1-C_3) alquil (C_1-C_6)-aminosulfonilo dialquil (C_1-C_3)-
10 aminosulfonilo acilo alquil (C_1-C_6)- $O-C(O)-$ arilo y heteroarilo en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

Z es $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ en el que cada uno de R^{4e} y $R^{4e'}$ es independientemente hidrógeno $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre alquilo (C_1-C_6) alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$ o (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ en el
15 que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal

20

5 El compuesto de la reivindicación 2 ó 3 en el que Y es $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ en el que R^{4d} es hidrógeno ciano hidroxil amino $H_2NC(O)$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$ alquil (C_1-C_4) $NH-C(O)-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-$
25 $C(O)-$ alquilamino (C_1-C_6) (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino- cicloalquilamino (C_3-C_6)-

acilamino- aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroaril-alquilamino (C₁-C₄)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- 5 R^{4d} es hidrógeno H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)- (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- anilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que el resto está opcionalmente
- 10 sustituido con uno o más sustituyentes

- o R^{4d} y R^{4d'} tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros en el que dicho anillo heterocíclico dicho anillo lactona y dicho anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o
- 15 más sustituyentes y dicho anillo lactona y dicho anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

20

- 6 El compuesto de la reivindicación 4 ó 5 en el que

X es un enlace o -C(R^{4c})(R^{4c'}) en el que cada uno de R^{4c} y R^{4c'} es hidrógeno y

- Z es un enlace o -C(R^{4e})(R^{4e'}) en el que cada uno de R^{4e} y R^{4e'} es
- 25 hidrógeno

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

7 El compuesto de la reivindicación 1 2 3 4 5 ó 6 en el que cada uno de
5 R¹ y R² es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido y ciano

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

10

8 Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal (2) un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable
15 y (3) un agente farmacéutico adicional opcional

9 La composición de la reivindicación 8 en la que dicho agente farmacéutico adicional es un agonista parcial del receptor de nicotina un antagonista opioide un agente dopaminérgico un agente ADHD o un agente
20 anti-obesidad

10 Un procedimiento para tratar una enfermedad afección o trastorno que está modulado por un antagonista del receptor de cannabinoides en animales que comprende la etapa de administrar a un animal en necesidad de tal

tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 2 3 4 5 ó 6

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

5

11 Un procedimiento para tratar una enfermedad afección o trastorno modulado por un antagonista del receptor de cannabinoides en animales que comprende la etapa de administrar a un animal en necesidad de tal tratamiento dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden

10 (i) una primera composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 2 3 4 5 ó 6 y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables y

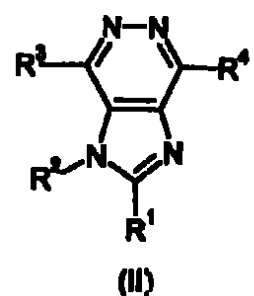
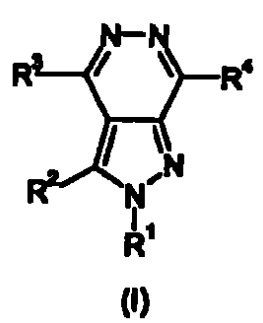
(ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente
15 aceptable

12 El procedimiento de la reivindicación 11 en el que dicho al menos un agente farmacéutico adicional es un agonista parcial del receptor de nicotina un antagonista opioide un agente dopaminérgico un agente ADHD o un
20 agente anti-obesidad

13 El uso de un compuesto de Fórmula (I) o (II) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad afección o trastorno que está modulado por un antagonista del receptor de cannabinoides

204

200



en los que

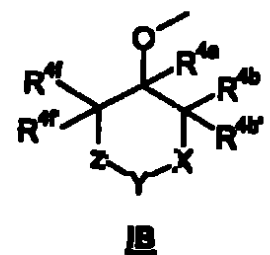
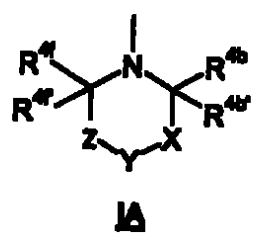
R¹ es un anilo opcionalmente sustituido o un heteroanilo opcionalmente sustituido

5 R² es un anilo opcionalmente sustituido o un heteroanilo opcionalmente sustituido

R³ es hidrógeno alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido o anilo

R⁴ es

(I) un grupo que tiene la Fórmula (IA) o la Fórmula (IB)



10

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃)

cada uno de R^{4b} y R^{4c} es independientemente hidrógeno ciano hidroxil amino H₂NC(O)- o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) aciloxi acilo alquil (C₁-C₃)-O-C(O)- alquil

15 (C₁-C₄)-NH-C(O) (alquil (C₁-C₄))₂N-C(O)- alquilamino (C₁-C₆)- (alquil (C₁-C₄))₂amino- cicloalquilamino (C₃-C₆)- acilamino aril-alquilamino (C₁-C₄)- heteroanil-alquilamino (C₁-C₄)- anilo heteroanilo un heterociclo de 3-6

miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomados junto con R^{4e} $R^{4e'}$ R^{4f} o $R^{4f'}$ forman un enlace un
5 enlace puente metileno o un enlace puente etileno

X es un enlace $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$ en el que cada uno de R^{4c} y $\text{R}^{4c'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxil amino $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-C_4) cicloalquilamino (C_3-C_6) acilamino aril-alquilamino (C_1-C_4) heteroaril-alquilamino (C_1-C_4) anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- o R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ tomados junto con R^{4e} $\text{R}^{4e'}$ R^{4f} o $\text{R}^{4f'}$ forman un enlace un
15 enlace puente metileno o un enlace puente etileno

Y es oxígeno azufre $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$ en el que cada uno de R^{4d} y $\text{R}^{4d'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxil amino $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ alquilamino (C_1-C_6) di-alquilamino (C_1-C_4) cicloalquilamino (C_3-C_6) acilamino aril-alquilamino (C_1-C_4) heteroaril-alquilamino (C_1-C_4) anillo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el
20 que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
25

o R^{4d} y R^{4e} tomados juntos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo heterocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado un anillo lactona de 5-6 miembros o un anillo lactama de 4-6 miembros en el que dicho anillo carbocíclico dicho
5 anillo heterocíclico dicho anillo lactona y dicho anillo lactama están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes y dicho anillo lactona y dicho anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno nitrógeno o azufre o

Y es $-NR^{4d}-$ en el que R^{4d} es un hidrógeno o un resto químico
10 seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) alquil (C_1-C_3)sulfonilo- alquilamino (C_1-C_3)sulfonilo- di-alquilamino (C_1-C_3)sulfonilo- acilo alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- arilo y heteroarilo en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

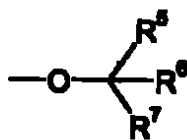
Z es un enlace $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4a})(R^{4a'})-$ en el que cada uno de R^{4a} y
15 $R^{4a'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) acloxi acilo alquil (C_1-C_3)-O-C(O)- alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- (alquil (C_1-C_4))₂N C(O)- alquilamino (C_1-C_6)- di-alquilamino (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_6)- acilamino- aril-alquilamino (C_1-C_4)- heteroaril-alquilamino (C_1-C_4)-
20 arilo heteroarilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

o R^{4a} o $R^{4a'}$ tomados junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno y

cada uno de R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno ciano hidroxí amino $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_8) alcoxi (C_1-C_8) aciloxi acilo alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)$ alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)$ (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$ alquilamino (C_1-C_8)- di-alquilamino
5 (C_1-C_4)- cicloalquilamino (C_3-C_8)- acilamino- anti-alquilamino (C_1-C_4)- heteroanilalquilamino (C_1-C_4) anilo heteroanilo un heterociclo de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico de 3-6 miembros parcial o totalmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

10 o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados junto con R^{4b} $R^{4b'}$ R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace un enlace puente metileno o un enlace puente etileno

(ii) un grupo que tiene la Fórmula (IC)



IC

en la que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es un alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno
15

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados juntos forman una lactona de 5-6
20 miembros lactama de 4-6 miembros o un heterociclo de 4-6 miembros parcial o totalmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno azufre o nitrógeno en el que dicha lactona

208
204

dicha lactama y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. o

(iii) un grupo amino que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₈) aril-alquilo (C₁-C₄) un cicloalquilo (C₃-C₈) parcial o totalmente saturado hidroxialquilo (C₁-C₈) alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₈) heteroarilalquilo (C₁-C₃) y un heterociclo total o parcialmente saturado en el que dicho resto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

(iv) un grupo alquilo (C₁-C₈) que tiene unido al mismo al menos un resto químico seleccionado entre el grupo compuesto por hidroxil alcoxi (C₁-C₈) amino alquilamino (C₁-C₈) di(alquil (C₁-C₈))-amino alquil (C₁-C₃)-sulfonilo alquil (C₁-C₃)-sulfamilo di(alquil (C₁-C₃))sulfamilo aciloxi un heterociclo parcial o totalmente saturado y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado en el que dicho resto químico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal

209
205

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
FULLER, Grover, F. Jr
PFIZER INC
P O Box 1027
St Louis MO 63006
Estados Unidos de America

Sello de recibido de fecha 27 de septiembre de 2005 St Louis
Departamento de Patentes Escaneado 11 de octubre de 2005

Fecha de expedición 19 09 2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC25528A
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/001888
Fecha de presentación internacional 03 06 2004
Fecha de prioridad 09 06 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 realizara una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o mas tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301)

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para mas amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el volumen II de la guía del solicitante PCT.

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) solo 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.

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 Brell, S
Tel + 49 89 2399 7271

24
207

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 PC25528A
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/001888
Fecha de presentación internacional 03 06 2004
Fecha de prioridad 09 06 2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC C07D 487/04, C07D 519/00, A61K 31/4985 A61P 25/00
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 8 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 Invencion |
| ☒ | 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 25 10 2004
Fecha de elaboración de este reporte 19 09 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 Weisbrod T
Tel + 49 89 2399-8931

Recuadro No I Base de este informe

1 Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se deposito, salvo indicación en contra señalada a continuación

- ☐ Este informe esta basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 y/o 55 3)

2 Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional,

244
209

esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*

Descripción, Páginas

1 85 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 13 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de

- ☐ 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)

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 mas 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 10-12

debido a que

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos 10 -12 (con respecto a la aplicación industrial) 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

- ☐ no se presentó
☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas 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 1-13
	No	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1-13
Aplicación Industrial (AI)	Si	Reivindicaciones 1-9, 13
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja adjunta

Recuadro No VII Defectos en la Solicitud Internacional

Se han comprobado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional

Ver hoja separada

Recuadro No VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción

ver hoja adjunta

212

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/001888

Re Sección I
Bases de la opinión

La solicitud esta dirigida a

- (i) pirazol y amidazopiridazinas (I) y (II) (reivindicaciones 1-7),
- (ii) una composición farmacéutica que comprende compuestos (I) y (II) (reivindicaciones 8-9),
- (iii) métodos terapéuticos correspondientes (reivindicaciones 10-12), y
- (iv) el segundo uso médico del compuesto (I) y (II) (reivindicación 13)

Re Sección III

No se establece opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 10-12 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67 1 (iv) del PCT. Por lo tanto no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

Re Sección V

Declaración razonada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

1 Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 BARTH F EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS vol 8 no 3, 1998 paginas 301-313

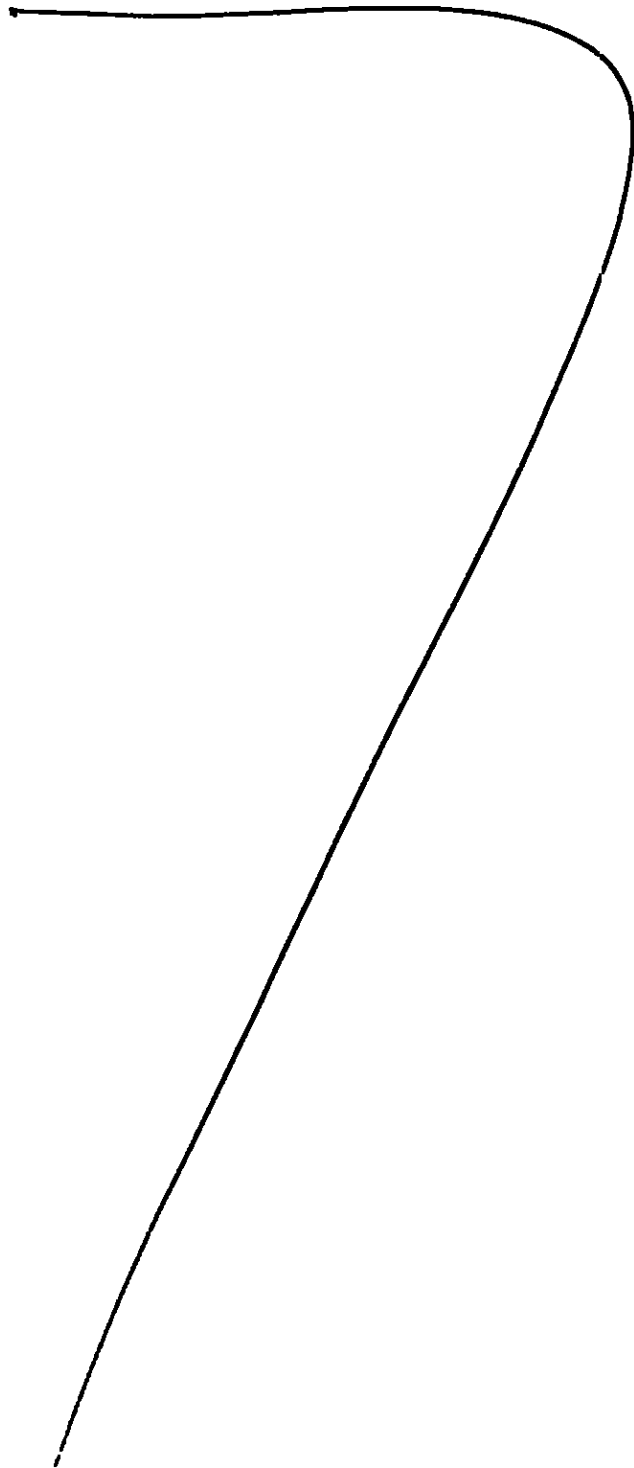
D2 GOYA P ET AL EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol 10 no 10, 2000, páginas 1529-1538

D3 PALMER S L ET AL CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, vol 121, 2002 paginas 3-19

D4 STOIT A R ET AL CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol 50, no 8 2002, páginas 1109-1113

D5 US-A-3 244 715 5 de abril de 1966

D6 WO 91/19715 A, 26 de diciembre de 1991



214
214

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/001888

2 Novedad

D1 a D3 analizan ligandos del receptor canabinoide tales como los pirazoles 1,5-diarilo sustituidos. Sin embargo, los documentos no son relevantes en cuanto a la cuestión de la novedad de la solicitud, debido a que éstos no divulgan el pirazolo y las imidazopiridazinas presentes.

D4 divulga derivados tricíclicos de cicloheptapirazol como antagonistas del receptor canabinoide CB₁. Debido a que el documento no divulga el pirazolo y las imidazopiridazinas presentes, este no es relevante en cuanto a la cuestión de la novedad de la solicitud.

D5 y D6 se refieren a imidazopiridazinas como ingredientes activos farmacéuticos (D5 de actividades antidiuréticas, antibacterianas y antiparasitarias, D6, para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares). Las imidazopiridazinas (II) presentes difieren de aquellas de D5 por medio de R² (siendo arilo o heteroarilo en lugar de H) y R³. Adicionalmente difieren de las imidazopiridazinas de D6 por medio de R² (siendo arilo o heteroarilo en lugar de bifenilalquilo). Por lo tanto, con respecto a estos documentos, la presente materia reivindicada es novedosa.

Con respecto a D1 a D6 la solicitud cumple con el criterio de novedad.

3 Nivel Inventivo

3.1 La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) y (II) y describe que tales compuestos tienen actividades de unión al receptor canabinoide CB₁ en el rango de desde 0,2 nM a 21 nM (página 76 líneas 25-26).

3.2 El documento D4 describe pirazoles fusionados, por ejemplo los derivados de cicloheptapirazol como antagonistas del receptor CB₁. Con respecto a D4 como el estado del arte más relevante, el problema que subyace la presente solicitud puede ser visto como el suministro de antagonistas del receptor CB₁ adicionales. Ninguno de los documentos citados insinúa o sugiere que el pirazolo y las imidazopiridazinas pueden exhibir la actividad deseada. Por lo tanto se puede reconocer el nivel inventivo para los ejemplos evaluados y las generalizaciones plausibles de los mismos.

Sin embargo, los términos tales como "arilo", "heteroarilo", "opcionalmente sustituido", etc. utilizados a lo largo de las reivindicaciones son demasiado amplios y por tanto probablemente comprenden estructuras (sin ser limitantes, es decir, kekuleno para arilo o fosfol y hexaazakekuleno para heteroarilo) las cuales no resuelven ningún problema.

técnico relevante. En consecuencia, no se podría reconocer el nivel inventivo para tales compuestos amplios (I) y (II) y la materia que se refiere a los mismos.

Por tanto, las reivindicaciones 1-13 tal como se encuentra presentemente, no cumple con los requerimientos de nivel inventivo.

4 Aplicación Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 10-12 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables o no, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero puede permitir, no obstante, las reivindicaciones de primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Sección VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

La solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT debido a las siguientes razones:

1 El término "heteroarilo" utilizado en las reivindicaciones se entiende generalmente en el arte como cualquier radical aromático que contiene por lo menos un anillo con heteroátomos. En contraste a lo que se define en las reivindicaciones, en el capítulo descriptivo el término "heteroarilo" se limita a sistemas de anillos aromáticos de 5 a 10- miembros que contienen por lo menos un heteroátomo (página 28). De manera similar, el término "sustituido" tal como se utiliza en las reivindicaciones se entiende como sustituido por cualquier grupo sea el que fuere. Sin embargo, en el capítulo descriptivo el término "sustituido" se refiere más de manera vaga que de manera clara a "sustituciones que son comunes en el arte" y aparece que "los sustituyentes deben ser seleccionados para no afectar de manera adversa las características del compuesto" (página 29).

Estas inconsistencias entre las reivindicaciones y el capítulo descriptivo implica que la materia para la cual se busca protección puede ser diferente de lo que se define en las reivindicaciones, por lo tanto da como resultado una carencia de claridad de las reivindicaciones.

2 La reivindicación 13 de segundos usos médicos es de objetarse con base en el Artículo 6 PCT, debido a que la aplicación terapéutica se define funcionalmente por un mecanismo de acción, el cual no permite ninguna aplicación práctica en la forma de un tratamiento definido, real de una condición patológica. Esta objeción puede superarse ya sea introduciendo en la reivindicación una lista de condiciones patológicas citadas en la

solicitud o mostrando que hay medios disponibles los cuales permitirían a la persona versada en el arte reconocer cuales condiciones pertenecerían a la definición funcional

Re Sección VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

No se menciona en la descripción el estado del arte previo relevante divulgado en D1 a D4 y tampoco se identifican estos documentos en el mismo (Regla 5 1(a)(ii) PCT)

PATENT COOPERATION TREATY

222

Rose

217

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Received in

PCT^o FF Coordinator
St. Louis

To

FULLER Grover F Jr
Pfizer Inc
P O Box 1027
St Louis MO 63006
ETATS-UNIS D AMERIQUE

SEP 27 2005
St Louis Patent Dept

SCANNED
OCT 11 2005

BY _____

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	19 09 2005
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference PC25528A	IMPORTANT NOTIFICATION
---	------------------------

International application No. PCT/AB2004/001888	International filing date (day/month/year) 03 06 2004	Priority date (day/month/year) 09 06 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/IB/301)
- Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that 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-80286 Munich Tel. +49 89 2369 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 4465	Authorized Officer Brell S Tel. +49 89 2369-7271	
--	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

223
218

Applicant's or agent's file reference PC25528A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA416
International application No PCT/AB2004/001888	International filing date (day/month/year) 03 06.2004	Priority date (day/month/year) 09 06.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04 C07D519/00 A61K31/4985 A61P25/00		
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 8 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 70.16 and Section 607 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 25 10 2004	Date of completion of this report 19 09 2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 4465	Authorized Officer Weisbrod T Telephone No. +49 89 2399-8931 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2004/001888

224
219

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

1-85 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/B2004/001888

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. 10-12
because
 - ☒ the said international application or the said claims Nos. 10-12 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

221

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2004/001888

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 13
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 13
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 9 13
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims description and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description are made

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) pyrazolo and imidazopyridazines (I) and (II) (claims 1-7)
- (ii) a pharmaceutical composition comprising compounds (I) and (II) (claims 8-9)
- (iii) the corresponding therapeutic methods (claims 10-12) and
- (iv) the second medical use of compounds (I) and (II) (claim 13)

Re Item III

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

Claims 10 12 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step r industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents

- D1 BARTH F *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS* vol 8 no 3 1998 pages 301 313
- D2 GOYA P ET AL *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS* vol 10, no 10, 2000 pages 1529-1538
- D3 PALMER S L ET AL *CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS* vol 121, 2002, pages 3 19
- D4 STOIT A R ET AL *CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN* vol 50, no 8 2002 pages 1109 1113
- D5 US A 3 244 715 5 April 1966
- D6 WO 91/19715 A 26 December 1991

223

2 Novelty

D1 to D3 review cannabinoid receptor ligands such as 1 5-diaryl substituted pyrazoles. The documents, however, are not relevant to the question of novelty of the application because they do not disclose the present pyrazolo and imidazopyridazines

D4 discloses tricyclic cycloheptapyrazole derivatives as cannabinoid CB₁ receptor antagonists. Since the document does not disclose the present pyrazolo and imidazopyridazines, it is not relevant to the question of novelty of the application

D5 and D6 relate to imidazopyridazines as pharmaceutical active ingredients (D5 of antidiuretic, antibacterial and antiparasitic activities; D6, for the treatment of cardiovascular disorders). The present imidazopyridazines (II) differ from those of D5 through R² (being aryl or heteroaryl rather than H) and R³. Furthermore, they differ from the imidazopyridazines of D6 through R² (being aryl or heteroaryl rather than biphenylalkyl). The present claimed matter is thus novel in view of these documents

In view of D1 to D6 the application complies with the criterion of novelty

3 Inventive Step

3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I) and (II) and describes that such compounds have binding activities at the cannabinoid receptor CB₁ in the range of from 0.2 nM to 21 nM (page 76, lines 25-26)

3.2 The document D4 describes already fused pyrazoles, i.e. cycloheptapyrazole derivatives as CB₁ receptor antagonists. In view of D4 as most relevant state of the art, the problem underlying the present application may be seen in the provision of further CB₁ receptor antagonists. None of the cited documents hints at or suggests that pyrazolo and imidazopyridazines might exhibit the desired activity. Therefore, an inventive step may be acknowledged for the tested examples and plausible generalisations thereof

224

However, the terms such as "aryl" "heteroaryl" "optionally substituted" etc used throughout the claims are open ended and thus likely to comprise structures (without being limitative e g kekulene for aryl or phosphole and hexaazakekulene for heteroaryl) which will not solve any relevant technical problem Hence no inventive step would thus be acknowledged for such open-ended compounds (I) and (II) and subject matter referring to them

Thus, the claims 1 13 do at present not meet the requirements of inventive step

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 10-12 on the question whether they are industrially applicable no unified criteria exist in the PCT Contracting States The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims The EPO for example does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment but may allow however claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment

Re Item VII

Certain defects in the international application

The application does not comply with the requirements of Article 6 PCT for the following reasons

- 1 The term "heteroaryl" used in the claims is generally understood in the art as any aromatic moiety containing at least one nng heteroatom In contrast to what is defined in the claims in the description the term "heteroaryl" is limited to 5- to 10 membered aromatic ring systems containing at least one heteroatom (page 28) Similarly the term "substituted" as used in the claims is to be understood as substituted by any group whatsoever In the description however, the term "substituted" refers vaguely rather than clearly to "substitutions that are common in the art and it appears that the substituents should be selected so as to not adversely affect the pharmacological characteristics of the compound" (page 29)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/IB2004/001888

These inconsistencies between the claims and the description implies that the subject matter for which protection is sought might be different from what is defined in the claims thereby resulting in a lack of clarity of the claims

- 2 Second medical use claim 13 is to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action, which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. This objection may be overcome by either introducing in the claim a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognize which additional conditions would fall within the functional definition

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The relevant background art disclosed in D1 to D4 is not mentioned in the description nor are these documents identified therein (Rule 5 1(a)(ii) PCT)

226

IN THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

INTERNATIONAL APPLICATION NO PCT/IB2004/001888

INTERNATIONAL FILING DATE 03 June 2004 (03.06.2004)

5 PRIORITY DATE 09 June 2003 (09.06.2003)

TITLE OF APPLICATION Cannabinoid Receptor Ligands and Uses Thereof

APPLICANTS PFIZER PRODUCTS INC et al

10 International Preliminary Examining Authority (IPEA)

European Patent Office

Headquarters

Erhardstr.27

D-80298 Munich 2

15 Federal Republic of Germany

ATTN Welsbrod T - Authorized Officer

Tel +49-89 2399-8931

Fax +49 89 2399-4465

20

ARTICLE 34 RESPONSE

Sir

This response is in reply to the written opinion of the International searching authority mailed on the 17th of August, 2004.

Applicants respectfully request reconsideration of Examiner's opinion based on the following observations and arguments. First, Examiner states that Applicants have not reported any test results in their application. Applicants would like to refer Examiner to page 76 lines 25-28 where Applicants specifically recite a range of binding activities for the compounds exemplified in the Examples.

Second, Examiner objects to the use of the terms "aryl" "heteroaryl" "optionally substituted" etc. Applicants would like to draw Examiner's attention to the definition section of the application on page 27 line 16 through page 28 line 26 and page 29 lines 11 - 29 which describes in detail the limitations of such terms.

Third, Examiner objects to the use of the term "prodrugs" and asserts that Applicants do not give any clear indication of the structure or formulae of such prodrugs. In addition, Examiner asserts that neither from the description or from the claims is it apparent which structural features found in the formulae (I) and (II) must necessarily be present in said "prodrugs" and which structural features may be varied. Applicants respectfully disagree with Examiner's assertions. Applicants have described several alternative methods of making prodrugs in the written description.

227

on page 42 line 14 through page 43 line 11 Several different types of prodrugs are described (e.g. functionalized carboxylic acids, alcohols, and amines) with representative descriptions of each functional prodrug. In addition, a reference is provided which provides detailed guidance on how to choose and make a desired prodrug. See page 42, lines 9 – 13. Those skilled in the art are well aware of when and how to make prodrugs to acquire a desired effect which will depend upon the particular purpose for which the drug is to be used. Applicants provide more than ample guidance to direct the reader on how to make the prodrugs through general guidance and the cited reference. In addition, there are only limited sites on the compounds as claimed that would lend themselves to the production of prodrugs.

Respectfully Submitted:

15

Date September 8, 2004

Arlene K. Musser
Arlene K. Musser
Attorney for Applicants

20

Pfizer Inc.
Patent Department, Box 8260-1611
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340
(860) 715-0871

228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/4985 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARTH F "Cannabinoid receptor agonists and antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol 8, no 3, March 1998 (1998-03), pages 301-313 XP002150850 ISSN 1354-3776 the whole document	1-13
A	GOYA P ET AL "RECENT ADVANCES IN CANNABINOID RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol 10, no 10, 2000, pages 1529-1538, XP001036546 ISSN 1354-3776 the whole document	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 relating 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 August 2004		Date of mailing of the international search report 17/08/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patankhan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 apo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No

/182004/001888

229

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PALMER S L ET AL "Review Cannabinergic ligands" CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS LIMERICK, IR, vol 121, 2002, pages 3-19, XP002977255 ISSN 0009-3084 the whole document	1-13
A	STOIT A R ET AL "DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF RIGID CANNABINOID CB RECEPTOR ANTAGONISTS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKYO, JP, vol 50 no 8, August 2002 (2002-08), pages 1109-1113, XP001181236 ISSN 0009-2363 Abstract figure 1 compounds 2	1-13
A	US 3 244 715 A (CASTLE RAYMOND N) 5 April 1966 (1966-04-05) Column 1 lines 9-43 claims	1-13
A	WO 91/19715 A (SEARLE & CO) 26 December 1991 (1991-12-26) Abstract, claims	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001888

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions
2. ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
/IB2004/001888

230
230

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3244715	A	05-04-1966	NONE	
WO 9119715	A	26-12-1991	AU 7983691 A	07-01-1992
			IE 912042 A1	18-12-1991
			PT 97987 A	31-03-1992
			WO 9119715 A1	26-12-1991

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

Fecha

[Signature]
Dic 07 de 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

232

Folio-237

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No	05 124315
	Solicitud internacional	IB2004/001888
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	226
	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,

15 MAR 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal