

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Departamento de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1. EXPEDIENTE No.

06-11/326

4. **TITULO** COMPUESTOS 1,2-DIARILIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA, PROCESOS PARA SU
PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

1. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K 31/4439

1. **SOLICITANTE**

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

4. **APODERADO**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

2. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

5.5

AS: 102.162



PETITORIO

Superintendencia de Industria y Comercio
Rad: 06-111328-00000-0000

Fec: 2006-11-01 16:29:40 Dep. 2020 NUECREACIONES

Esp Tra. 11 PATENTEIYN
Ene: 376 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION

Folios: 114

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

3/11/06

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Leifeng Cheng, Eva-Lotte Lindstedt-Alstermark, Anna Maria Persdotter Boije

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/001153Fecha 30-03-2005Publicación Internacional No. WO/2005/095354 A1Fecha 13-10-2005

6 Título (54): COMPUESTOS 1,2-DIARILIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA, PROCESOS PARA SU
PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

7 Clasificación Internacional (51) C07D 233/54

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

03-04-2004

0407871.7

GB

18-09-2004

0420781.7

9 Comprobante de pago No. 06-59.361Fecha 31-10-2006

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

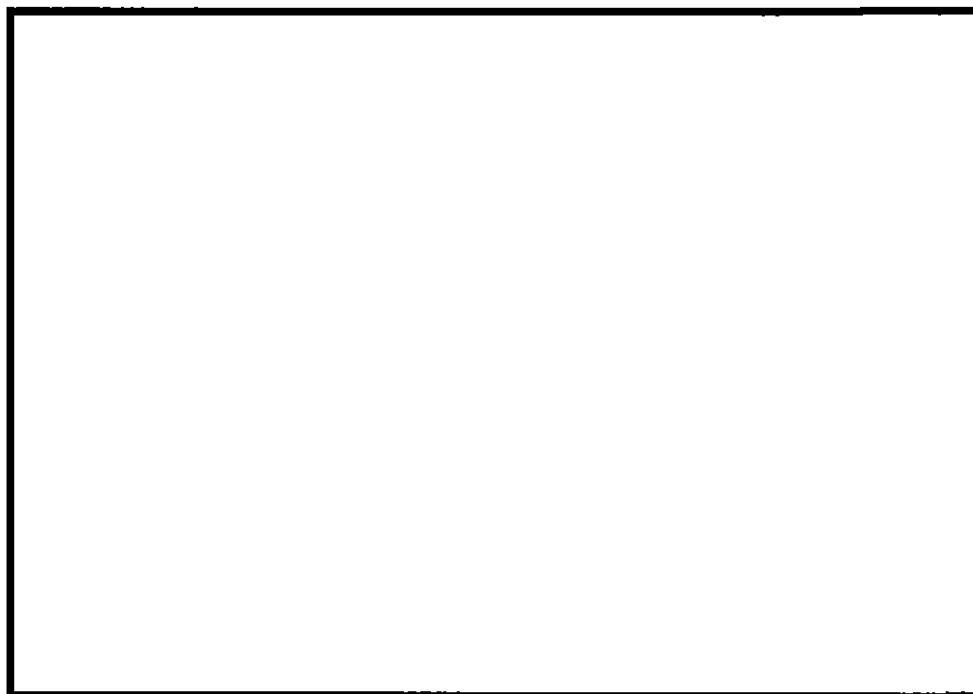
2020-F06 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SÁRMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.416.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-111326- -00000-0000
Fec 2006-11-01 16:29:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTEYS
EVL 376 FASENACIONALI
Art 411 PRESENTACION Folios: 114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,361
FECHA : AGOSTO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54972410	03/08/2006	39,480,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Folios 445 → Tarjetas Zootécas
Folio 6 → Extracto Publicación

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095354 A1

(51) International Patent Classification: C07D 233/54,
A01J 12, 409/12, A61K 31/4439, 31/454, A61P 25/00, 3/04

(21) International Application Number
PCT/KR2005/001153

(22) International Filing Date: 30 March 2005 (30.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0407671.7 3 April 2004 (03.04.2004) GB
0420781.7 18 September 2004 (18.09.2004) GB

(71) Applicant (for AR, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EF, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, ME, MG, MI, MN, MR, MW, MX, MY, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK only): ASTRAZENECA AB [SE/SI]; Södertälje, S-SE-151 85 (SE).

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

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicants (for US only): CHENG, Lailong [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte

[SE/SI]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). BOIJF, Anna, Maria, Pernadotter [SE/SI]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AR, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BC, 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, HT, 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, SI, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

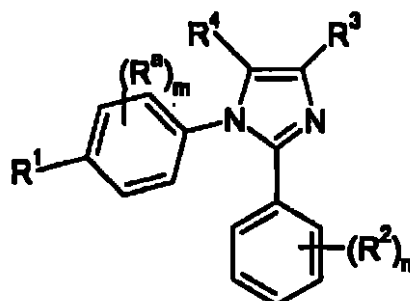
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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, TO).

Published:

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

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

(54) Title: THERAPEUTIC ACHINIS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

WO 2005/095354 A1

THERAPEUTIC AGENTS

Field of invention

The present invention relates to certain 1,2-diarylimidazole-4-carboxamide compounds of
5 formula I, to processes for preparing such compounds, to their use in the treatment of
obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to
pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

10 It is known that certain CB₁ modulators (known as antagonists or inverse agonists) are
useful in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders (WO01/70700
and EP 656354).

WO04/60367 and WO2004/099130 disclose that certain diaryl imidazoles and triazoles are
useful as COX-1 inhibitors useful in the treatment of inflammation. Compounds
15 exemplified in these applications are disclaimed from the claims of the present invention.

DD 140966 discloses that certain imidazolecarboxylic acid anilides are useful as plant
growth regulators. Compounds exemplified in this application are disclaimed from the
claims of the present invention.

WO 03/007887 and WO03/075660 disclose certain 4,5-diarylimidazole-2-carboxamides as
20 CB₁ modulators.

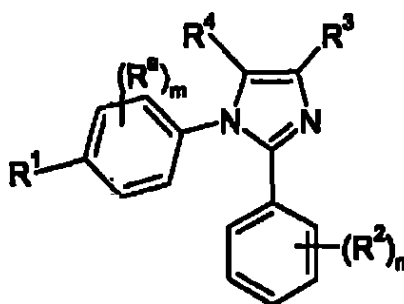
WO03/27076 and WO 03/63781 disclose certain 1,2-diarylimidazole-4-carboxamides
which are CB₁ modulators. Compounds exemplified in these applications are disclaimed
from the claims of the present invention.

WO03/40107 discloses certain 1,2-diarylimidazole-4-carboxamides as being useful in the
25 treatment of obesity and obesity-related disorders.

However, there is a need for CB₁ modulators with improved physicochemical properties
and/or DMPK properties and/or pharmacodynamic properties.

Description of the invention

The invention relates to a compound of formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

- 5 R^1 represents a) a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro b) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , c) a group $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ or $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ in which R^5 represents a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z or d) a group of formula $(R^6)_3\text{Si}$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same or different;

R^5 represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group,

m is 0, 1, 2 or 3,

R^2 represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo

- 15 n is 0, 1, 2 or 3,

R^3 represents

a) a group $\text{X-Y-NR}^7\text{R}^8$

in which X is CO or SO_2 ,

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

- 20 and R^7 and R^8 independently represent

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ,

a C_{3-15} cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ,

an optionally substituted $(C_{3-15}\text{cycloalkyl})C_{1-3}$ alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ,

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

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

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

or R^7 represents H and R^8 is as defined above;

or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro or benzyl;

or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazoliny,

each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z ;

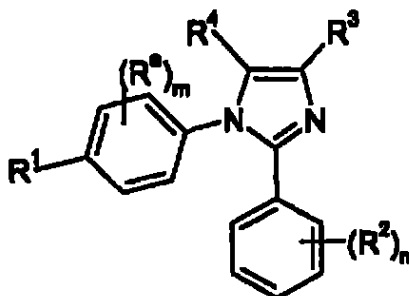
R^4 represents H, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

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

W represents hydroxy, fluoro, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, amino, mono or di C_{1-3} alkylamino, or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperdinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group or hydroxyl;

with the proviso that when n is 1 then R^2 is not methoxy in either the 2-position or the 4-position of the phenyl ring and the further proviso that R^1 is not methylsulfonylamino, methoxy or CF_3O- .

In a particular group of compounds of formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

R^1 represents a) a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro b) a group of formula $phenyl(CH_2)_pO-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , c) a group $R^5S(O)_2O$ or $R^5S(O)_2NH$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^1 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z or d) a group of formula $(R^6)_3Si$ in which R^6 represents a C_{1-6} alkyl group which may be the same or different;

R^4 represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^2 represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo
 n is 0, 1, 2 or 3;

R^3 represents

a) a group $X-Y-NR^7R^8$

in which X is CO or SO_2 ,

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

and R^7 and R^8 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ;

a C_{3-15} cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ;

an optionally substituted $(C_{3-15}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ;

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

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

a group $-(CH_2)_t Het$ in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents a heteroaryl group optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-5} alkyl group, a

C_{1-5} alkoxy group or halo;

or R^7 represents H and R^8 is as defined above;

or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen;

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

or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z ;

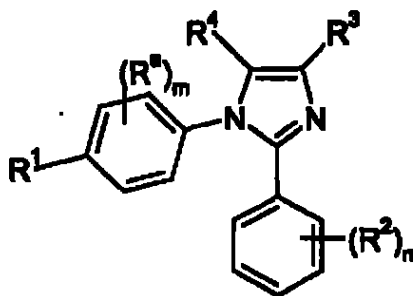
R^4 represents H, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

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

W represents hydroxy, fluoro, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, amino, mono or di C_{1-3} alkylamino, or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group or hydroxyl;

with the proviso that when n is 1 then R^2 is not methoxy in either the 2-position or the 4-position of the phenyl ring and the further proviso that R^1 is not methylsulfonylamino, methoxy or CF_3O- .

In a particular group of compounds of formula (I)



and pharmaceutically acceptable salts thereof,

R^1 represents a) a C_{1-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro or b) a group of formula phenyl $(CH_2)_pO-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , or c) a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5

represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z ;

R^2 represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^3 represents halo

n is 0, 1, 2 or 3;

R^5 represents

a) a group $X-Y-NR^7R^8$

in which X is CO ;

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

and R^7 and R^8 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ;

a C_{2-15} cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W ;

an optionally substituted $(C_{2-15}$ cycloalkyl) C_{1-3} alkylene group optionally substituted by 1, 2,

or 3 groups represented by W ;

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

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

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

C_{1-3} alkoxy group or halo;

or R^7 represents H and R^8 is as defined above;

or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen;

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

R^4 represents H, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

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

W represents hydroxy, fluoro, a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, amino, mono or di C_{1-3} alkylamino, or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group or hydroxyl.

In a particular group of compounds of formula I, R^1 represents a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group, particularly a C_{2-6} alkyl group, each optionally substituted by one or more fluoro and in which R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m and n are as previously defined.

In a particular group of compounds of formula I, R^3 represents a group $CONHR^7R^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino and R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , m and n are as previously defined..

It will be understood that where a substituent Z is present in more than one group or where more than one substituent Z is present in the same group that these substituents are independently selected and may be the same or different. The same is true for W. Similarly when m is 2 or 3 then the groups R¹ are independently selected so that they may be the same or different and similarly when n is 2 or 3 then the groups R² are independently selected so that they may be the same or different. Similarly when R³ and R⁷ and/or R⁸ contain a heteroaryl group the heteroaryl groups and their optional substituents are independently selected so that they may be the same or different.

The term C₃₋₁₅cycloalkyl includes monocyclic, bicyclic, tricyclic and spiro systems for example, cyclopentyl, cyclohexyl and adamantyl.

The term heteroaryl means an aromatic 5-, 6-, or 7-membered monocyclic ring or a 9- or 10-membered bicyclic ring, with up to five ring heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Suitable aromatic heteroaryl groups include, for example furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, cinnolyl or naphthyridinyl. Preferably furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and more preferably pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl or pyridyl.

Suitable saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur include, for example tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2,3-dihydro-1,3-thiazolyl, 1,3-thiazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1-oxotetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl, preferably tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, more preferably tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, piperidino, piperidin-4-yl or piperazin-1-yl.

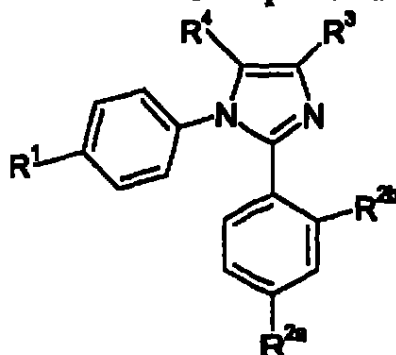
Suitable groups in which R¹ represents a group R⁵S(O)₂O in which R⁵ represents a C₁-alkyl group optionally substituted by one or more fluoro include methanesulfonyloxy,

ethanesulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, n-butylsulfonyloxy, 3-methylbutane-1-sulfonyloxy, 3,3-dimethylbutane-1-sulfonyloxy, fluoromethylsulfonyloxy, difluoromethylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, mono, di or tri (fluoroethyl)sulfonyloxy, 3,3,3-trifluoropropyl-1-sulfonyloxy, or 4,4,4-trifluorobutyl-1-sulfonyloxy,

Suitable groups in which R^1 represents a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro include butoxy, pentyloxy, hexyloxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, 4,4,4-trifluorobutoxy, 5,5,5-trifluoropentyloxy and 6,6,6-trifluorohexyloxy.

Suitable groups in which R^1 represents a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z include phenylsulfonyloxy, thienylsulfonyloxy or pyridylsulfonyloxy optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z.

A particular group of compounds of formula I is represented by formula IA



IA

in which R^1 is

a) a C_{3-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro, b) a group of formula phenyl $(CH_2)_pO-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro or R^5 represents thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one or more halo;

R^{2a} represents H or chloro;

R^{2b} represents H or chloro;

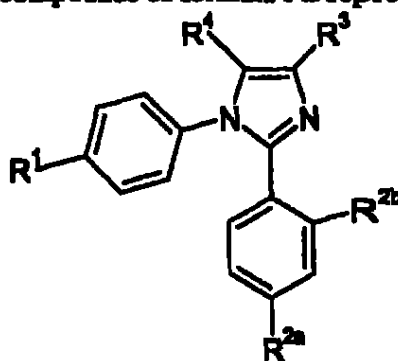
R^3 represents a group CONHR^7R^8 in which NR^7R^8 represents piperidino or R^3 represents a group CONR^7R^8 in which R^7 is H and R^8 is pyridyl optionally substituted by halo or trifluoromethyl ; and

R^4 represents a C_{1-3} alkyl group.

- Further values of R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^7 , and R^8 in compounds of formula I and of formula IA now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

- Particularly in compounds of formula IA described immediately above R^1 represents a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ in which R^5 represents a C_{2-7} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro. Particularly in compounds of formula IA described immediately above R^1 represents a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ in which R^5 represents 2-thienyl optionally substituted by chloro or R^5 represents 3-pyridyl. Particularly in compounds of formula IA described immediately above R^{2a} represents chloro and R^{2b} represents chloro. Particularly in compounds of formula IA described immediately above R^3 represents a group CONHR^7R^8 in which NR^7R^8 represents piperidino. Particularly in compounds of formula IA described immediately above R^3 represents a group CONR^7R^8 in which R^7 is H and R^8 is pyridyl optionally substituted by trifluoromethyl. Particularly in compounds of formula IA described immediately above R^4 is methyl.

A further particular group of compounds of formula I is represented by formula IA



IA

in which R^1 is

- a) a C_{3-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro, b) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^{2a} represents H or chloro;

R^{2b} represents H or chloro;

R^3 represents a group CONHR^7R^8 in which NR^7R^8 represents piperidino; and

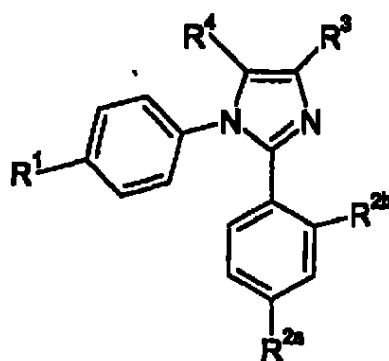
R^4 represents a C_{1-3} alkyl group.

Further values of R^1 in compounds of formula I and of formula IA now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one group of compounds of formula I or formula IA, R^1 is a C_{3-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro. In a second group of compounds of formula I or formula IA, R^1 is a C_{4-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro. In a third group of compounds of formula I or formula IA, R^1 is a C_{4-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro. In a fourth group of compounds of formula I or formula IA, R^1 is a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3. In a fifth group of compounds of formula I or formula IA, R^1 is a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro.

Particularly R^1 is 4,4,4-trifluorobutoxy, n-butylsulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, n-ethylsulfonyloxy, benzyloxy, 4,4,4-trifluorobutyl-1-sulfonyloxy or 3,3,3-trifluoropropyl-1-sulfonyloxy. More particularly R^1 is 4,4,4-trifluorobutoxy, n-butylsulfonyloxy, n-propylsulfonyloxy, ethylsulfonyloxy or benzyloxy.

Another particular group of compounds of formula I is represented by formula IA



IA

in which R^1 is

a) a C₂₋₆alkoxy group substituted by one or more fluoro or b) a group R⁵S(O)₂O in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R⁵ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z;

5 R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

R³ represents a group CONHN(R⁷R⁸) in which NR⁷R⁸ represents piperidino; and

R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group.

10 In a particular group of compounds of formula IA, R¹ represents a group R⁵S(O)₂O in which R⁵ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

R³ represents a group CONENR⁷R⁸ in which NR⁷R⁸ represents piperidino; and

R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group.

15 In a particular group of compounds of formula IA, R¹ represents a C₄₋₆alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro;

R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

R³ represents a group CONHN(R⁷R⁸) in which NR⁷R⁸ represents piperidino; and

20 R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group.

In a particular group of compounds of formula IA, R¹ represents a C₄₋₆alkoxy group substituted by one or more fluoro;

R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

25 R³ represents a group CONHN(R⁷R⁸) in which NR⁷R⁸ represents piperidino; and

R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group.

"Pharmaceutically acceptable salt", where such salts are possible, includes both pharmaceutically acceptable acid and base addition salts. A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of Formula I which is sufficiently basic, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example a salt of a compound of Formula I which is

30

sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a sodium, calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

5 Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all stereo and optical isomers and racemates thereof as well as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, where such isomers and enantiomers exist, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof such as for instance hydrates. Isomers may be separated using conventional techniques, e.g.
10 chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not
15 cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention. All tautomers, where possible, are included within the scope of the invention. The present invention also encompasses compounds containing one or more isotopes for example ^{14}C , ^{13}C or ^{19}F and their use as isotopically labelled compounds for pharmacological and metabolic
20 studies.

The present invention also encompasses prodrugs of a compound of formula I that is compounds which are converted into a compound of formula I in vivo.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims.

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

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

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

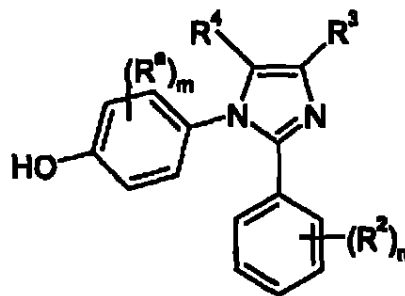
Specific compounds of the invention are one or more of the following:

- 1-(4-benzyloxy-phenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid
piperidin-1-ylamide;
ethanesulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
5 imidazol-1-yl]phenyl ester;
propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
imidazol-1-yl]-phenyl ester;
butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-
imidazol-1-yl]-phenyl ester;
10 2-(2,4-dichloro-phenyl)-5-methyl-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-1*H*-imidazole-4-
carboxylic acid piperidin-1-ylamide;
3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-
ylcarbamoyl)imidazol-1-yl]phenyl ester;
4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-
15 ylcarmoyl)imidazol-1-yl]phenyl ester;
4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-
yl]phenyl thiophene-2-sulfonate ;
4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-
yl]phenyl pyridine-3-sulfonate;
20 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-
yl]phenyl pyridine-3-sulfonate ;
4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-
yl]phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;
4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-
25 yl]phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate;
4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-([5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino)carbonyl]-
1*H*-imidazol-1-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate;
4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-([5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino)carbonyl]-
1*H*-imidazol-1-yl]phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;
30 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Methods of preparation

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

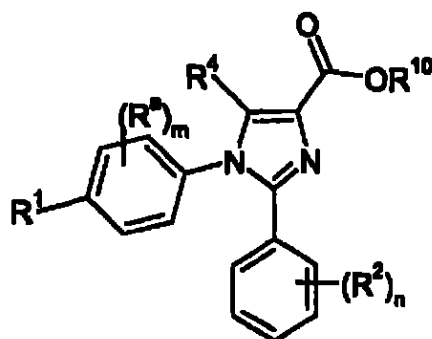
Compounds of formula I in which R^1 represents a) a C_{1-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro or b) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O-}$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , or c) a group $R^3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ may be prepared by reacting a compound of formula II



II

in which R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m and n are as previously defined with a group $R^{1A}\text{-X}$ in which R^{1A} represents a group such that $R^{1A}\text{O}$ represents R^1 and X represents a leaving group for example halo, at a temperature in the range of -25 to 150°C , in the presence of an inert solvent, for example dichloromethane, and optionally in the presence of a base for example triethylamine or pyridine.

Compounds of formula I in which R^5 , R^1 , R^2 , R^4 , m and n are as previously defined and R^3 represents a group $\text{X-Y-NR}^7\text{R}^8$ in which X is CO and Y , R^7 and R^8 are as previously defined may be prepared by reacting a compound of formula III



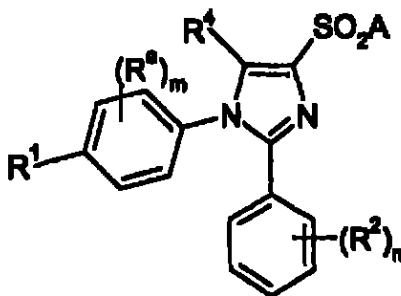
III

in which R^6 , R^1 , R^2 , R^4 , m and n are as previously defined and R^{10} represents H or a C_1 -alkyl group with a compound of formula IV or a salt thereof



in which Y , R^7 and R^8 are as previously defined, in an inert solvent, for example toluene, in the presence of a Lewis Acid, for example trimethylaluminium, at a temperature in the range of -25°C to 150°C when R^{10} is a C_1 -alkyl group; or alternatively when R^{10} is H by reacting a compound of formula III with a chlorinating agent for example oxalyl chloride, and then reacting the acid chloride produced with an amine of formula IV in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of a base, for example triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

Compounds of formula I in which R^6 , R^1 , R^2 , R^4 , m and n are as previously defined and R^3 represents a group $X-Y-NR^7R^8$ in which X is SO_2 may be prepared by reacting a compound of formula V

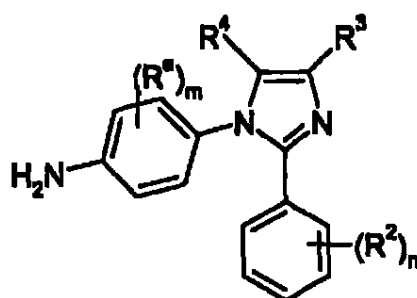


V

in which R^6 , R^1 , R^2 , R^4 , m and n are as previously defined and A represents a leaving group, for example halo eg chloro, with a compound of formula IV in which Y , R^7 and R^8 are as previously defined or a salt thereof in an inert solvent, for example THF or

dichloromethane, in the presence of a base, for example potassium carbonate, triethylamine or pyridine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

Compounds of formula I in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as previously defined and R^1 represents a group $R^5S(O)_2NH$ may be prepared by reacting a compound of formula VI



VI

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as previously defined with a sulphonating agent of formula R^5SO_2L in which R^5 is as previously defined and L represents a leaving group, for example chloro, in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of a base, for example triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

Certain intermediate compounds are believed to be novel and form part of the present invention, particularly compounds of formula III as defined above and including each and every definition of R^1 given previously.

Compounds of formula II, III, V and VI may be prepared by the general synthetic route shown at the end of the examples and adaptations thereof or by analogous methods known to those skilled in the art. It will be appreciated by those skilled in the art that during the reaction sequence certain functional groups will require protection followed by deprotection at an appropriate stage see "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts.

Pharmaceutical preparations

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

patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

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

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

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

Pharmacological properties

15 The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention of weight gain (e.g., medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items), for the treatment of psychiatric disorders such as psychotic and/or mood disorders, schizophrenia and schizo-affective disorder, bipolar disorders, anxiety, 20 anxi-depressive disorders, depression, mania, obsessive-compulsive disorders, impulse control disorders (e.g., Gilles de la Tourette's syndrome), attention disorders like ADD/ADHD, stress, and neurological disorders such as dementia and cognitive and/or memory dysfunction (e.g., amnesia, Alzheimer's disease, Pick's dementia, dementia of ageing, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and 25 mild dementia of ageing), neurological and/or neurodegenerative disorders (e.g. Multiple Sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease), demyelination-related disorders, neuroinflammatory disorders (e.g., Guillain-Barré syndrome).

30 The compounds are also potentially useful for the prevention or treatment of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or

without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances),
5 alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

The compounds are also potentially useful for the prevention or treatment of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g.,
10 disturbed sleep architecture, sleep apnea; obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease,
15 hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic shock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting
20 energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricaemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low
25 HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the
30 respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea,

1214

emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

The compounds are also potentially useful as agents in treatment of dermatological disorders, cancers (e.g. colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, bile duct), craniopharyngioma, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome, Frohlich's syndrome, glaucoma, infectious diseases, urinary tract disorders and inflammatory disorders (e.g. arthritis deformans, inflammation, inflammatory sequelae of viral encephalitis, osteoarthritis) and orthopedic disorders. The compounds are also potentially useful as agents in treatment of (esophageal) achalasia.

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

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention of
15 weight gain (e.g., medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items), for the treatment of psychiatric disorders such as psychotic and/or mood disorders, schizophrenia and schizo-affective disorder, bipolar disorders,
20 anxiety, anxio-depressive disorders, depression, mania, obsessive-compulsive disorders, impulse control disorders (e.g., Gilles de la Tourette's syndrome), attention disorders like ADD/ADHD, stress, and neurological disorders such as dementia and cognitive and/or memory dysfunction (e.g., amnesia, Alzheimer's disease, Pick's dementia, dementia of ageing, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and
25 mild dementia of ageing), neurological and/or neurodegenerative disorders (e.g. Multiple Sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease), demyelination-related disorders, neuroinflammatory disorders (e.g., Guillain-Barré syndrome).

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the
30 preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania), drug withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without

perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or
5 drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of neurological
dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of
10 spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g., disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of immune,
15 cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic shock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral
20 ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricacidemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin
25 resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as
contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual
30 and reproductive dysfunction in woman and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive pulmonary disease) and gastrointestinal

15

systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of dermatological disorders, cancers (e.g. colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, bile duct), craniopharyngioma, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome, Frohlich's syndrome, glaucoma, infectious diseases, urinary tract disorders and inflammatory disorders (e.g. arthritis deformans, inflammation, inflammatory sequelae of viral encephalitis, osteoarthritis) and orthopedic disorders.

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention of weight gain (e.g., medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items), for the treatment of psychiatric disorders such as psychotic and/or mood disorders, schizophrenia and schizo-affective disorder, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, mania, obsessive-compulsive disorders, impulse control disorders (e.g., Gilles de la Tourette's syndrome), attention disorders like ADD/ADHD, stress, and neurological disorders such as dementia and cognitive and/or memory dysfunction (e.g., amnesia, Alzheimer's disease, Pick's dementia, dementia of ageing, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild dementia of ageing), neurological and/or neurodegenerative disorders (e.g. Multiple Sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease), demyelination-related disorders, neuroinflammatory disorders (e.g., Guillain-Barre syndrome).

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of dependence and addictive disorders and behaviours (e.g., alcohol and/or drug abuse, pathological gambling, kleptomania); drug

withdrawal disorders (e.g., alcohol withdrawal with or without perceptual disturbances; alcohol withdrawal delirium; amphetamine withdrawal; cocaine withdrawal; nicotine withdrawal; opioid withdrawal; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal with or without perceptual disturbances; sedative, hypnotic or anxiolytic withdrawal delirium; and withdrawal symptoms due to other substances), alcohol and/or drug-induced mood, anxiety and/or sleep disorder with onset during withdrawal, and alcohol and/or drug relapse.

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of neurological dysfunctions such as dystonias, dyskinesias, akathisia, tremor and spasticity, treatment of spinal cord injury, neuropathy, migraine, vigilance disorders, sleep disorders (e.g., disturbed sleep architecture, sleep apnea, obstructive sleep apnea, sleep apnea syndrome), pain disorders, cranial trauma.

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of immune, cardiovascular disorders (e.g. atherosclerosis, arteriosclerosis, angina pectoris, abnormal heart rhythms, and arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, heart disease, hypertension, prevention and treatment of left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, transient ischaemic attack, peripheral vascular disease, systemic inflammation of the vasculature, septic shock, stroke, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral thrombosis, cerebral embolism, cerebral hemorrhagia, metabolic disorders (e.g. conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, diabetes mellitus, dyslipidemia, fatty liver, gout, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hyperuricaemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome, syndrome X, obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), type I diabetes, type II diabetes, low HDL- and/or high LDL-cholesterol levels, low adiponectin levels), reproductive and endocrine disorders (e.g. treatment of hypogonadism in males, treatment of infertility or as contraceptive, menstrual abnormalities/emmeniopathy, polycystic ovarian disease, sexual and reproductive dysfunction in women and men (erectile dysfunction), GH-deficient subjects, hirsutism in females, normal variant short stature) and diseases related to the respiratory (e.g. asthma and chronic obstructive

pulmonary disease) and gastrointestinal systems (e.g. dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion, diarrhea, emesis, nausea, gallbladder disease, cholelithiasis, obesity-related gastro-esophageal reflux, ulcers).

In a still further aspect the present invention provides a method comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof for the prophylaxis or treatment of dermatological disorders, cancers (e.g. colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, bile duct), craniopharyngioma, Prader-Willi syndrome, Turner syndrome, Frohlich's syndrome, glaucoma, infectious diseases, urinary tract disorders and inflammatory disorders (e.g. arthritis deformans, inflammation, inflammatory sequelae of viral encephalitis, osteoarthritis) and orthopedic disorders..

The compounds of the present invention are particularly suitable for the treatment of obesity or being overweight, (e.g., promotion of weight loss and maintenance of weight loss), prevention or reversal of weight gain (e.g., rebound, medication-induced or subsequent to cessation of smoking), for modulation of appetite and/or satiety, eating disorders (e.g. binge eating, anorexia, bulimia and compulsive), cravings (for drugs, tobacco, alcohol, any appetizing macronutrients or non-essential food items).

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea). The compounds are also potentially useful as agents in treatment of extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms. The compounds may also eliminate the increase in weight that normally accompanies the cessation of smoking.

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

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

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

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

The compounds of the present invention may also be used to prevent or reverse medication-induced weight gain, e.g. weight gain caused by antipsychotic (neuroleptic)

treatment(s). The compounds of the present invention may also be used to prevent or reverse weight gain associated with smoking cessation.

The compounds of the present invention are suitable for use in treating the above indications in juvenile or adolescent patient populations.

5 Combination Therapy

The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of obesity such as other anti-obesity drugs, that affect energy expenditure, glycolysis, gluconeogenesis, glucogenolysis, lipolysis, lipogenesis, fat absorption, fat storage, fat excretion, hunger and/or satiety and/or craving mechanisms, appetite/motivation, food intake, or G-I motility.

The compounds of the invention may further be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes, sleep apnea, asthma, heart disorders, atherosclerosis, macro and micro vascular diseases, liver steatosis, cancer, joint disorders, and gallbladder disorders. For example, a compound of the present invention may be used in combination with a another therapeutic agent that lowers blood pressure or that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

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

25 In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in association with a PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art.

30 In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea. The present invention also includes a compound of the present invention in

combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

- 5 In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

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

- 10 invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid binding resin.

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

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

- 20 a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor;
a cholesterol absorption antagonist;
a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor ;
a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;
a phytosterol compound ;
25 probucol;
an anti-coagulant;
an omega-3 fatty acid ;
another anti-obesity compound for example sibutramine, phentermine, orlistat, bupropion, ephedrine, thyroxine;
30 an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic

stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a sauretic, a diuretic or a vasodilator;

a melanin concentrating hormone (MCH) modulator;

an NPY receptor modulator;

5 an orexin receptor modulator;

a phosphoinositide-dependent protein kinase (PDK) modulator; or

modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, GR, ERR α , β , PPAR α , β , γ and ROR α ;

10 a monoamine transmission-modulating agent, for example a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), a noradrenaline reuptake inhibitor (NARI), a noradrenaline-serotonin reuptake inhibitor (SNRI), a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), a tricyclic antidepressive agent (TCA), a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA);

an antipsychotic agent for example olanzapine and clozapine;

15 a serotonin receptor modulator;

a leptin/leptin receptor modulator;

a ghrelin/ghrelin receptor modulator;

a DPP-IV inhibitor;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,

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

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally

25 together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of very low calorie diets (VLCD) or low-calorie diets (LCD).

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

30 man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a

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

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

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a first unit dosage form;

b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms.

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

a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;

b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and

19
ZK

c) container means for containing said first and second dosage forms.

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

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

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

Furthermore, a compound of the invention may also be combined with therapeutic agents that are useful in the treatment of disorders or conditions associated with obesity (such as type II diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and some cancers) and psychiatric and neurological conditions.

It will be understood that there are medically accepted definitions of obesity and being overweight. A patient may be identified by, for example, measuring body mass index (BMI), which is calculated by dividing weight in kilograms by height in metres squared, and comparing the result with the definitions.

Pharmacological Activity

Compounds of the present invention are active against the receptor product of the CB1 gene. The affinity of the compounds of the invention for central cannabinoid receptors is

demonstrable in methods described in Devane et al, Molecular Pharmacology, 1988, 34,605 or those described in WO01/70700 or EP 656354. Alternatively the assay may be performed as follows.

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

Activity is measured in the absence of all ligands (minimum activity) or in the presence of
an EC80 concentration of CP55940 (maximum activity). These activities are set as 0%
and 100% activity respectively. At various concentrations of novel ligand, activity is
calculated as a percentage of the maximum activity and plotted. The data are fitted using
the equation $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x) ^ UD)))$ and the IC50 value determined as the
concentration required to give half maximal inhibition of GTPγS binding under the
conditions used.

The compounds of the present invention are active at the CB1 receptor (IC50 <1
micromolar). Most preferred compounds have IC50 <200 nanomolar. For example the
IC50 of Example 1 is 18nM and Example 2 is 28nM

The compounds of the invention are believed to be selective CB1 antagonists or inverse
agonists. The potency, selectivity profile and side effect propensity may limit the clinical
usefulness of hitherto known compounds with alleged CB1 antagonistic/inverse agonistic
properties. In this regard, preclinical evaluation of compounds of the present invention in
models of gastrointestinal and/or cardiovascular function indicates that they offer
significant advantages compared to representative reference CB1 antagonist/inverse
agonist agents.

The compounds of the present invention may provide additional benefits in terms of
potency, selectivity profile, bioavailability, half-life in plasma, blood brain permeability,
plasma protein binding (for example increasing the free fraction of drug) or solubility
compared to representative reference CB1 antagonists/inverse agonist agents.

The utility of the compounds of the present invention in the treatment of obesity and related conditions is demonstrated by a decrease in body weight in cafeteria diet-induced obese mice. Female C57Bl/6J mice were given ad libitum access to calorie-dense 'cafeteria' diet (soft chocolate/cocoa-type pastry, chocolate, fatty cheese and nougat) and standard lab chow for 8-10 weeks. Compounds to be tested were then administered systemically (iv, ip, sc or po) once daily for a minimum of 5 days, and the body weights of the mice monitored on a daily basis. Simultaneous assessment of adiposity was carried by means of DEXA imaging at baseline and termination of the study. Blood sampling was also carried out to assay changes in obesity-related plasma markers.

10 Examples

Abbreviations

	DMF	dimethylformamide
	DEA	Diethylamine
	EtOAc	ethyl acetate
15	THF	tetrahydrofuran
	TLC	thin layer chromatography
	t	triplet
	s	singlet
	d	doublet
20	q	quartet
	qvint	quintet
	m	multiplet
	br	broad
	bs	broad singlet
25	dm	doublet of multiplet
	bt	broad triplet
	dd	doublet of doublet

General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on either a Micromass ZQ single quadrupole or a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer both equipped with a pneumatically assisted electrospray interface (LC-MS). ¹H NMR measurements were performed on either a

Varian Mercury 300 or a Varian Inova 500, operating at ^1H frequencies of 300 and 500 MHz respectively. Chemical shifts are given in ppm with CDCl_3 as internal standard. CDCl_3 is used as the solvent for NMR unless otherwise stated. Purification was performed on a semipreparative HPLC with a mass triggered fraction collector, Shimadzu QP 8000 single quadrupole mass spectrometer equipped with 19 x 100 mm C8 column. The mobile phase used was, if nothing else is stated, acetonitrile and buffer (0.1 M NH_4Ac :acetonitrile 95:5). For isolation of isomers, a Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.) column was used. Heptane:ethyl acetate:DEA 95:5:0.1 was used as mobile phase (1 ml/min). Fraction collection was guided using a UV-detector (330 nm).

Examples of the Invention

Example 1

Step 1.

N-(4-Benzoyloxyphenyl)-2,4-dichloro-benzamidine

4-Benzoyloxyaniline hydrochloride (5.0 g, 21.2 mmol) was dropwise added to a solution of ethylmagnesium bromide (44.5 ml, 1M in THF, 44.5 mmol) in 25 ml dry THF under nitrogen atmosphere. After stirring for 20 minutes a solution of 2,4-dichlorobenzonitrile (3.65 g, 21.2 mmol) in 25 ml THF was added. The reaction mixture was stirred for 20 hours at room temperature. Water (50 ml) was carefully added. Extraction with EtOAc (2x100 ml), drying (Na_2SO_4), filtration and evaporation to dryness afforded 7.7 g (98%) of the title compound.

Step 2.

1-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

To N-(4-benzoyloxyphenyl)-2,4-dichlorobenzamidine, from Ex. 1, Step 1 (6.88 g, 18.5 mmol) dissolved in 50 ml THF was added potassium carbonate (2.56 g, 18.5 mmol) and the suspension was stirred for 10 minutes. Ethyl-3-bromo-2-oxobutanoate (4.65 g, 22.2 mmol) was dropwise added over 1 hour, and the mixture was stirred for 66 hours at room temperature. The solution was filtered and evaporated to dryness. The residue was dissolved in acetic acid and refluxed for 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, 100 ml water added and the product extracted with EtOAc (2x200 ml). The

combined organic phases were washed with saturated sodium hydrogen carbonate, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 70:30, 60:40) afforded 5.75 g (65%) of the title compound as a pale yellow solid.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5-7.2 (8H, m), 7.1-6.9 (4H, m), 5.1 (2H, s), 4.5 (2H, q), 2.5 (3H, s), 1.5 (3H, t), MS m/z 504 ($\text{M}+\text{Na}$), 985 ($2\text{M}+\text{Na}$)

Step 3.

1-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid

To a suspension of 1-(4-benzoyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester, from Ex 1, Step 2 (3.62 g, 7.5 mmol) in 60 ml methanol was added potassium hydroxide (4.05 g, 72 mmol) in water (20 ml), and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature, acidified to pH~2 with 1 M HCl and extracted with ethyl acetate (2x200 ml). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give 3.38 g (99%) of the title compound.

Step 4.

1-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

A solution of 1-(4-benzoyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid, from Ex 1, Step 3 (3.38 g, 7.5 mmol) in 60 ml CH_2Cl_2 was added 3 drops of DMF followed by oxalyl chloride (1.3 ml, 14.9 mmol). The mixture was refluxed for 2 hours, cooled to room temperature and evaporated to dryness. The residue was dissolved in 50 ml CH_2Cl_2 and cooled to 0°C . Triethylamine (2.1 ml, 14.9 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (0.9 ml, 8.2 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water (300 ml) was added, the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3x100 ml), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2, EtOAc) afforded 2.94 g (74%) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5-7.2 (8H, m), 7.1-6.9 (4H, m), 5.1 (2H, s), 3.0-2.7 (4H, m), 2.5 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m). MS m/z 558 ($\text{M}+\text{Na}$). HPLC: 96.5%.

Example 2

Step 1.

2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

35

1-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, from Ex. 1, Step 4 (2.78 g, 5.2 mmol) was dissolved in 80 ml CH_2Cl_2 and cooled to 0°C. Boron tribromide solution (1 M in CH_2Cl_2 , 10.4 ml, 10.4 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour.

Water (200 ml) was added and the solution extracted with EtOAc (3x200 ml). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:3, EtOAc) afforded 1.34 g (58%) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.6 (1H, bs), 7.4-7.1 (3H, m), 7.0-6.9 (4H, m), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 1.8-1.6 (4H, m), 1.5-1.3 (2H, m).

Step 2

Ethanesulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-imidazol-1-yl]-phenyl ester

A solution of 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, from Ex. 2, Step 1 (321 mg, 0.72 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 was cooled to 0°C. Triethylamine (101 μl , 0.72 mmol) was added followed by ethanesulfonyl chloride (69 μl , 0.72 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added, the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3x20 ml), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:3) afforded 230 mg (60%) of the title compound as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 (1H, broad s), 7.4-7.1 (7H, m), 3.3 (2H, q), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.5 (3H, t), 1.5-1.4 (2H, m). MS m/z 560 ($\text{M}+\text{Na}$). HPLC: 97.0%.

Example 3

Propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-imidazol-1-yl]phenyl ester

A solution of 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, from Ex. 2, Step 1 (320 mg, 0.72 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 was cooled to 0°C. Triethylamine (100 μl , 0.72 mmol) was added followed by 1-propanesulfonyl chloride (81 μl , 0.72 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added, the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3x20 ml), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2) afforded 220 mg (56%) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (1H, broad s), 7.4-7.1 (7H, m), 3.3 (2H, m), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.9-1.7 (4H, m), 1.5-1.4 (2H, m), 1.2 (3H, t).

MS m/z 574 (M+Na). HPLC: 97.0%.

Example 4

5 Butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-imidazol-1-yl]phenyl ester

A solution of 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, Ex. 2, Step 1 (320 mg, 0.72 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ was cooled to 0°C. Triethylamine (100 μl, 0.72 mmol) was added followed by 1-
10 butanesulfonyl chloride (93 μl, 0.72 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the mixture extracted with CH₂Cl₂ (3x20 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2) afforded 230 mg (57%) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (1H, bs), 7.4-7.1 (7H, m), 3.3 (2H, m), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (4H, m), 1.0 (3H, t)

15 MS m/z 588 (M+Na). HPLC: 96.0%.

Example 5

2-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-phenyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

20 1-Iodo-4,4,4-trifluorobutane (376 mg, 1.58 mmol) was added dropwise to a suspension of 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide, from Ex 2, Step 1 (351 mg, 0.79 mmol) and K₂CO₃ (218 mg, 1.58 mmol) in 50 ml acetone. The reaction mixture was refluxed overnight, cooled, filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 1:2) afforded 200 mg (46%) of
25 the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.0 (1H, broad s), 7.4-7.2 (3H, m), 7.1-7.0 (2H, m), 6.9-6.8 (2H, m), 4.1-4.0 (2H, m), 3.0-2.9 (4H, m), 2.5-2.2 (5H, m), 2.2-2.0 (2H, m), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m). MS m/z 578 (M+Na). HPLC: 99.4%.

Example 6

3,3,3-Trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)imidazol-1-yl]phenyl ester

2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic

5 piperidin-1-ylamide, from Ex 2, Step 1, (0.89 g, 2.00 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 ml), cooled to 0 °C and triethylamine (0.35 ml, 2.4 mmol) added followed by 3,3,3-trifluoropropanesulfonyl chloride (prepared by an analogous method to that described in WO00/010968 for the butyl homologue) (0.35 ml, 2.40 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. TLC showed remaining
10 starting material and so another portion of triethylamine and 3,3,3-trifluoropropanesulfonyl chloride was added and the reaction mixture stirred for additional 2 hrs. Water was added and the product was extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 1 : 3 – EtOAc) followed by recrystallisation (hexane : EtOAc) afforded 700 mg (59%) of the title compound as a
15 colorless solid.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.10 (8H, m), 3.60-3.43 (2H, m), 3.02-2.70 (6H, m), 2.50 (3 H, s), 1.92-1.70 (4 H, m), 1.57-1.40 (2 H, m). MS m/z 627 (M+Na). HPLC: 97.8 %

Example 7

4,4,4-Trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)imidazol-1-yl]-phenyl ester

20 2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic piperidin-1-ylamide, from Ex 2, Step 1 (0.49 g, 1.20 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 ml), cooled to 0 °C and triethylamine (0.67 ml, 4.8 mmol) added followed by 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonyl chloride (prepared as described in
25 WO00/010968) (0.38 g, 1.80 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. TLC showed remaining starting material and another portion of triethylamine and 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonyl chloride was added and the reaction mixture stirred overnight. Water was added, the product extracted with dichloromethane, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (hexane : EtOAc 1 : 3 – EtOAc) followed
30 by recrystallisation (hexane : EtOAc) afforded 0.45 g (61%) of the title compound as a colorless solid.

Z6

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.35-7.19 (8H, m), 3.40 (2H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.78-2.20 (7 H, s and m), 1.92-1.70 (4 H, m), 1.57-1.40 (2 H, m). MS m/z 641 (M+Na⁺). HPLC: 98.6%

Example 8

4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-imidazol-1-yl)phenyl thiophene-2-sulfonate

2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-imidazole-4-carboxamide, prepared as described in Ex. 2, Step 1 (100 mg, 0.22 mmol) and triethylamine (0.31 ml, 2.25 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) were cooled to -78°C. 2-Thiophenesulfonyl chloride (287mg, 1.57mmol) dissolved in dichloromethane (2.5 ml) was carefully added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1h, and at room temperature overnight. Water was added to the reaction, the phases were separated and the organic phase washed with water and dried. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (110 mg, 83%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 7.89 (s, NH), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.07 (d, 4H), 2.90-2.86 (m, 4H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H). MS m/z 591 (M+H)⁺.

Example 9

4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1H-imidazol-1-yl)phenyl pyridine-3-sulfonate

2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-N-piperidin-1-yl-1H-imidazole-4-carboxamide, prepared as described in Ex. 2, Step 1 (100 mg, 0.22 mmol) and triethylamine (0.31 ml, 2.25 mmol) in dichloromethane (5.0 ml) were cooled to -78°C. 3-Pyridinesulfonyl chloride (144 mg, 0.67 mmol) was added in small portions to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1h, and at room temperature overnight. Water was added to the reaction, the phases were separated and the organic phase washed with water and dried. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (110 mg, 84%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 4H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H). MS *m/z* 586 (M+H)⁺.

Example 10

5 4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)phenyl 5-chlorothiophene-2-sulfonate
2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-imidazole-4-carboxamide, prepared as described in Ex. 2, Step 1 (100 mg, 0.22 mmol) and triethylamine (0.16 ml, 1.12 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) were cooled to -78°C. 5-Chlorothiophen-2-sulfonyl chloride (244 mg, 1.12 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was
10 carefully added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1h, and at room temperature overnight. Water was added to the reaction, the phases were separated and the organic phase washed with water and dried. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (84
15 mg, 60%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 7.90 (s, NH), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.10 (d, 4H), 6.96 (d, 1H), 2.88-2.85 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H). MS *m/z* 625 (M+H)⁺.

Example 11

20 4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)phenyl 3-methylbutano-1-sulfonate
2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-imidazole-4-carboxamide, prepared as described in Ex. 2, Step 1 (50 mg, 0.11 mmol) was dissolved in dichloromethane (3.0 ml), cooled to 0°C and triethylamine (20 µl, 0.13 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was cooled to -78°C and 3-methylbutano-1-sulfonyl
25 chloride (23 mg, 0.13 mmol) was carefully added. The reaction was stirred at -78°C for 1.5h. Water was added to the reaction, the product extracted with dichloromethane and dried. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (46 mg, 71%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 7.86 (s, NH), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H), 0.93 (d, 6H). MS *m/z* 579 (M+H)⁺.

Example 12

5 4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate

2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-*N*-piperidin-1-yl-1*H*-imidazole-4-carboxamide, prepared as described in Ex. 2, Step 1 (50 mg, 0.11 mmol) was dissolved in dichloromethane (3.0 ml), cooled to 0°C and triethylamine (20 µl, 0.13 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was cooled to -78°C and 3,3-dimethylbutane-1-sulfonyl chloride (25 mg, 0.13 mmol) was carefully added. The reaction was stirred at -78°C for 2h. Water was added to the reaction, the product extracted with dichloromethane and dried. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (46 mg, 69%) as a solid.

15 ¹H NMR (400 MHz) δ 7.85 (s, NH), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 5H), 1.44-1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 9H). MS *m/z* 593 (M+H)⁺.

Example 13

Step 1: 1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-*N*-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide

2-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridine (404 mg, 2.49 mmol) was dissolved in dichloromethane (2.5 ml) under argon and trimethylaluminum (1.25 ml, 2.0 M in toluene, 2.5 mmol) was carefully added during 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and, as a result, a 0.66 M solution of an amidation reagent was obtained. 3.75 ml (2.5 mmol) of this stock solution was added to ethyl 1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylate, prepared as described in Ex. 1, Step 2, (400 mg, 0.83 mmol) and the reaction solution was stirred at 45°C overnight. The reaction solution was cooled to 0°C and quenched with HCl (aq, 2 M, 7.5 ml). The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized by addition of KOH (aq, 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was

extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the title compound (319 mg, 64%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 9.89 (s, NH), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

MS *m/z* 597 (M+H)⁺.

Step 2: 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide

1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide (319 mg, 0.53 mmol) was dissolved in hydrogen bromide (7.5 ml, 4.1 M in acetic acid, 30.75 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. The acetic acid was co-evaporated with ethanol, the residue neutralized with ammonia and dissolved in methanol. Purification by flash chromatography gave the title compound (266 mg, 98%).

¹H NMR (400 MHz) δ 10.36 (s, NH cl. OH), 10.09 (s, NH cl. OH), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 2.65 (s, 3H). MS *m/z* 507 (M+H)⁺.

Step 3: 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate

2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide (136 mg, 0.27 mmol) and triethylamine (40 μl, 0.32 mmol) in dichloromethane (4.0 ml) were cooled to -78°C. 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonyl chloride (63 mg, 0.32 mmol) was carefully added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1h, and then allowed to reach room temperature. Water was added to the reaction, and the phases were separated. The organic phase was washed with NaHCO₃, brine and dried with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (88 mg, 49%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 9.87 (s, NH), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 7H), 3.53 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). MS *m/z* 667 (M+H)⁺.

Example 14

4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate

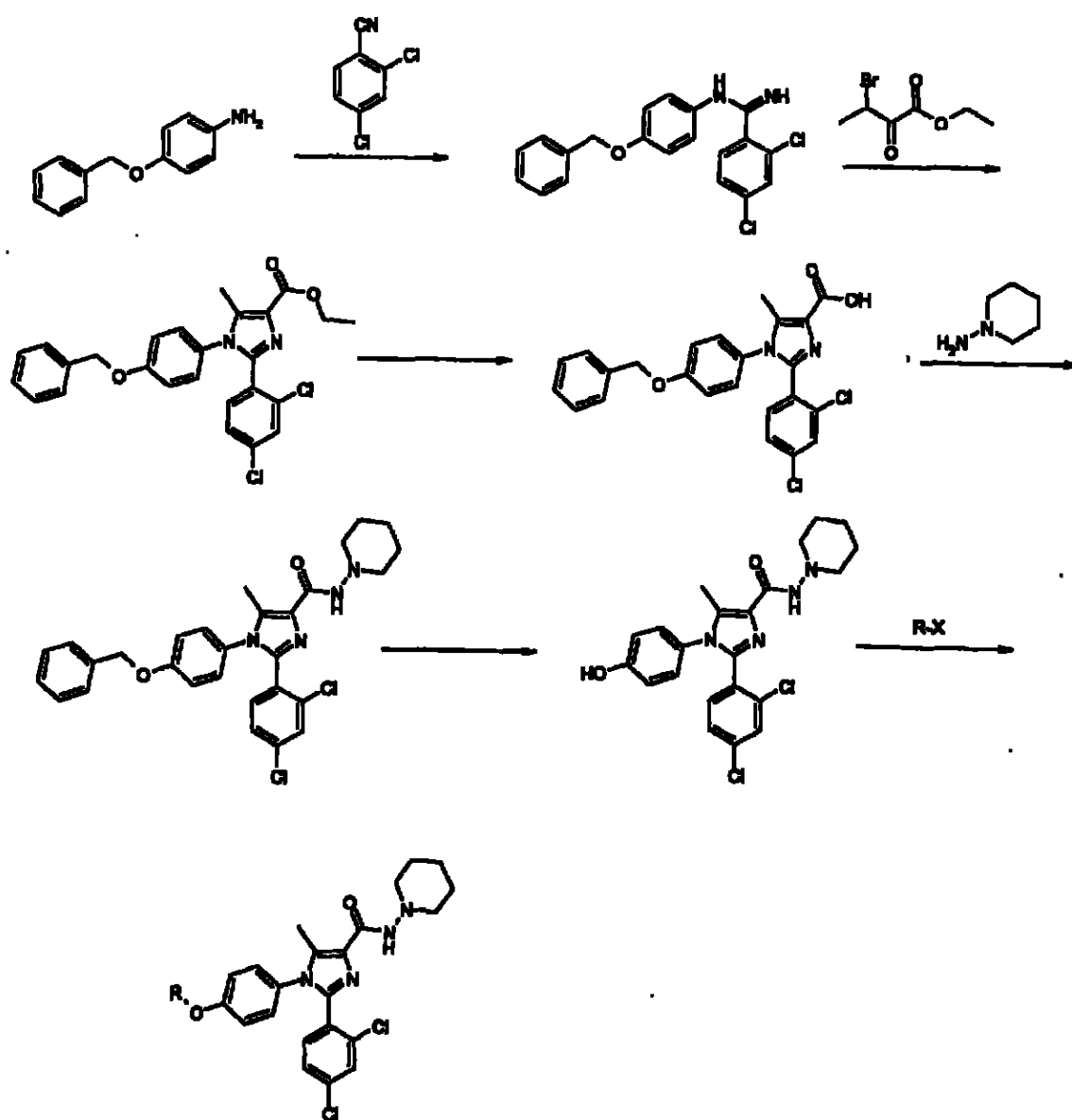
2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-

- 1 1H-imidazole-4-carboxamide, prepared as described in Ex. 13, Step 3 (139 mg, 0.27 mmol) and triethylamine (46 μ l, 0.33 mmol) in dichloromethane (4.0 ml) were cooled to -78°C. 3-Methylbutane-1-sulfonyl chloride (56 mg, 0.33 mmol) was carefully added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1h, and then allowed to reach room temperature. Water was added to the reaction, and the phases were separated.
- 10 The organic phase was washed with NaHCO₃, brine and dried with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave the title compound (81 mg, 46%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz) δ 9.87 (s, NH), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.34-7.14 (m, 7H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 0.95 (d, 6H). MS m/z 641 (M+H)⁺.

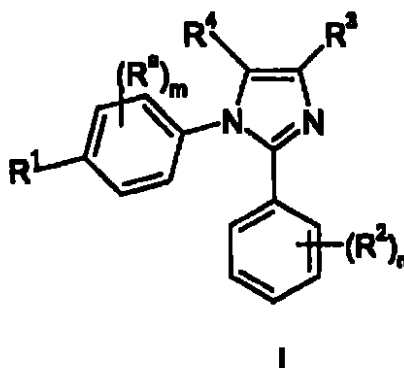
15

General Synthetic Route



Claims

1. A compound of formula (I)



and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

R^1 represents a) a C_{1-10} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro b) a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z , c) a group $R^4\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ or $R^4\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ in which R^4 represents a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5 represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z or d) a group of formula $(R^6)_3\text{Si}$ in which R^6 represents a C_{1-10} alkyl group which may be the same or different;

R^6 represents halo, a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^2 represents a C_{1-3} alkyl group, a C_{1-3} alkoxy group, hydroxy, nitro, cyano or halo

n is 0, 1, 2 or 3;

R^3 represents

a) a group $\text{X-Y-NR}^7\text{R}^8$

in which X is CO or SO_2 ,

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

and R^7 and R^8 independently represent :

a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

a C_{3-15} cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

an optionally substituted (C_{3-15} cycloalkyl) C_{1-3} alkylene group optionally substituted by 1, 2,
3 or 3 groups represented by W;

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

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

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

or R^7 represents H and R^8 is as defined above;

or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a
saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one
20 nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen;
wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups,
hydroxy, fluoro or benzyl;

or b) oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl,
25 pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl or oxazolinyl,
each optionally substituted by 1, 2 or 3 groups Z;

R^4 represents H, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylene group
which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally
30 substituted by one or more fluoro or cyano;

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

W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperdinyll or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl;

with the proviso that when n is 1 then R² is not methoxy in either the 2-position or the 4-position of the phenyl ring and the further proviso that R¹ is not methylsulfonylamino, methoxy or CF₃O-.

2. A compound as claimed in claim 1 in which

R¹ represents a) a C₁₋₆alkoxy group substituted by one or more fluoro or b) a group of formula phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, or c) a group R³S(O)₂O in which R³ represents a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R¹ represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z;

R⁴ represents halo, a C₁₋₃alkyl group or a C₁₋₃alkoxy group;
m is 0, 1, 2 or 3;

R² represents halo
n is 0, 1, 2 or 3;

R³ represents

a) a group X-Y-NR⁷R⁸

in which X is CO;

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

and R⁷ and R⁸ independently represent :

a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

5 a C₃₋₁₅cycloalkyl group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

an optionally substituted (C₃₋₁₅cycloalkyl)C₁₋₃alkylene group optionally substituted by 1, 2, or 3 groups represented by W;

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

10 represented by Z;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

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

15 substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents a heteroaryl group optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group or halo;

or R⁷ represents H and R⁸ is as defined above;

or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a

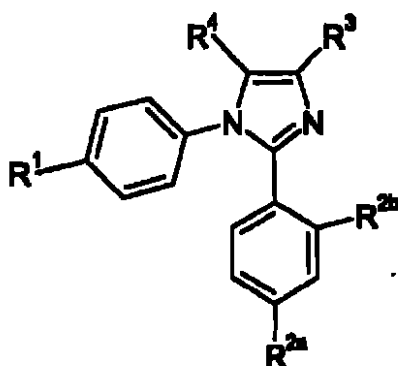
20 saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following : oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro or benzyl;

25 R⁴ represents H, a C₁₋₆alkyl group, a C₁₋₆alkoxy group or a C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylene group which contains a maximum of 6 carbon atoms, each of which groups is optionally substituted by one or more fluoro or cyano;

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

W represents hydroxy, fluoro, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, or a heterocyclic amine selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperdinyll or piperazinyl in which the heterocyclic amine is optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group or hydroxyl.

3. A compound of formula I as represented by formula IA



IA

in which R¹ is

- a) a C₁₋₆alkoxy group substituted by one or more fluoro, b) a group of formula
 10 phenyl(CH₂)_pO- in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z, c) a group R⁵S(O)₂O in which R⁵ represents a C₁₋₁₀alkyl group optionally substituted by one or more fluoro or R⁵ represents thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one or more halo;

R^{2a} represents H or chloro;

- 15 R^{2b} represents H or chloro;

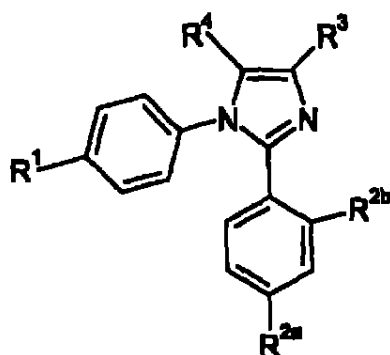
R³ represents a group CONHN⁷R⁸ in which N⁷R⁸ represents piperidino or R³ represents a group CONR⁷R⁸ in which R⁷ is H and R⁸ is pyridyl optionally substituted by halo or trifluoromethyl ; and

R⁴ represents a C₁₋₃alkyl group.

20

4. A compound of formula I as represented by formula IA

49



IA

in which R^1 is

a) a C_{1-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro, b) a group of formula

phenyl $(CH_2)_pO-$ in which p is 1, 2 or 3 and the phenyl ring is optionally substituted by 1, 2

3 or 3 groups represented by Z , c) a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

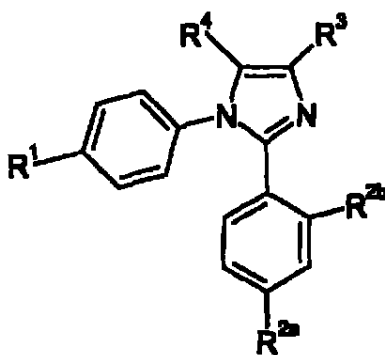
R^{2a} represents H or chloro;

R^{2b} represents H or chloro;

R^3 represents a group $CONHNR^7R^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino; and

10 R^4 represents a C_{1-3} alkyl group.

5. A compound of formula I as represented by formula IA.



IA

in which R^1 is

15 a) a C_{1-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro or b) a group $R^5S(O)_2O$ in which R^5 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, or R^5

represents phenyl or a heteroaryl group each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups represented by Z;

R^{2a} represents chloro;

R^{2b} represents chloro;

5 R^3 represents a group $\text{CONHNR}^7\text{R}^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino; and

R^4 represents a C_{1-3} alkyl group.

6. A compound according to any previous claim in which R^1 represents a group $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ in which R^5 represents a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro.

10

7. A compound according to any one of claims 1 to 5 in which R^1 is a C_{4-6} alkoxy group substituted by one or more fluoro.

15

8. A compound according to any one of claims 1 to 5 in which R^1 is a group of formula $\text{phenyl}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ in which p is 1, 2 or 3.

9. A compound according to any one of claims 1 to 3 in which R^3 represents a group $\text{CONHNR}^7\text{R}^8$ in which NR^7R^8 represents piperidino.

20

10. A compound according to any previous claim in which R^4 represents a C_{1-3} alkyl group.

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

1-(4-benzyloxyphenyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

25

ethanesulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-imidazol-1-yl]phenyl ester;

propane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-imidazol-1-yl]phenyl ester;

butane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)-imidazol-1-yl]phenyl ester;

30

2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)imidazol-1-yl]phenyl ester;

4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonic acid 4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-(piperidin-1-ylcarbamoyl)imidazol-1-yl]phenyl ester;

4-{2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl}phenyl thiophene-2-sulfonate;

4-{2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate;

4-{2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl}phenyl pyridine-3-sulfonate;

4-{2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl}phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;

4-{2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl}phenyl 3,3-dimethylbutane-1-sulfonate;

4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phenyl 3,3,3-trifluoropropane-1-sulfonate; and

4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-4-({[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}carbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phenyl 3-methylbutane-1-sulfonate;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

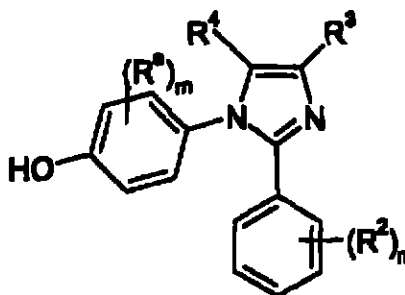
12. A compound of formula I as claimed in any of claims 1 to 11 for use as a medicament.

13. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

14. Use of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxiety-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune,

cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems, and extended abuse, addiction and/or relapse indications.

- 5 15. A method of treating obesity, psychiatric disorders, psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy, and related conditions, neurological disorders, neurological disorders, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune,
- 10 cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal system, and extended abuse, addiction and/or relapse indications, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 to a patient in need thereof
- 15 16. A compound as defined in any one of claims 1 to 11 for use in the treatment of obesity
17. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 11 which comprises reacting a compound of formula II



II

- 20 in which R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m and n are as previously defined with a group R^{1A} -X in which R^{1A} represents a group such that $R^{1A}\text{O}$ represents R^1 and X represents a leaving group at a temperature in the range of -25 to 150°C , in the presence of an inert solvent, and optionally
- 25 in the presence of a base.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2006/001163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/54 C07D401/12 C07D409/12 A61K31/4439 A61K31/454
A61P25/00 A61P9/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevancy to claim No.
X	WO 03/027076 A2 (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V., NETH.) 3 April 2003 (2003-04-03) cited in the application the whole document	1-17
X	WO 03/040107 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION, USA) 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application the whole document	1-17
X	WO 03/063781 A (MERCK & CO., INC; HAGMANN, WILLIAM, K; QI, HONGBO; SHAH, SHRENIK, K) 7 August 2003 (2003-08-07) cited in the application the whole document	1-17
-/-		

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 2005

Date of mailing of the international search report

30/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Potsdam 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/001153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	LANGE, J.H.M.; ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 48, 2005, pages 1823-1838, XP002339942 the whole document	1-17
A	WO 03/007887 A (MERCK & CO., INC; FINKE, PAUL, E; MILLS, SANDER, G; PLUMMER, CHRISTOPH) 30 January 2003 (2003-01-30) the whole document	1-17
A	WO 01/70700 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V) 27 September 2001 (2001-09-27) the whole document	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/001153

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 claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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.

32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/001153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03027076	A2	03-04-2003	BR 0212481 A 24-08-2004
			CA 2457444 A1 03-04-2003
			CN 1556703 A 22-12-2004
			EP 1438296 A2 21-07-2004
			HR 20040185 A2 31-08-2004
			HU 0402150 A2 28-02-2005
			JP 2005504805 T 17-02-2005
			MX PA04002669 A 18-06-2004
			US 2004235854 A1 25-11-2004
			US 2005054679 A1 10-03-2005
WO 03040107	A1	15-05-2003	BR 0212986 A 17-08-2004
			CA 2459745 A1 15-05-2003
			CN 1599724 A 23-03-2005
			EP 1432691 A1 30-06-2004
			HU 0402376 A2 28-02-2005
			JP 2005508384 T 31-03-2005
			MX PA04002037 A 07-06-2004
			US 2004063691 A1 01-04-2004
WO 03063781	A	07-08-2003	WO 03063781 A2 07-08-2003
			US 2004248956 A1 09-12-2004
WO 03007887	A	30-01-2003	WO 03007887 A2 30-01-2003
			US 2003114495 A1 19-06-2003
WO 0170700	A	27-09-2001	AU 4250101 A 03-10-2001
			BR 0109457 A 03-06-2003
			CA 2401832 A1 27-09-2001
			CN 1419546 A ,C 21-05-2003
			WO 0170700 A1 27-09-2001
			EP 1268435 A1 02-01-2003
			HU 0204519 A2 28-05-2003
			JP 2004500401 T 08-01-2004
			NO 20024531 A 19-11-2002
			PL 358101 A1 09-08-2004
			SK 13522002 A3 04-03-2003
			US 2001053788 A1 20-12-2001
			ZA 200207303 A 11-12-2003

102-162
33

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de octubre de 2005 (13.10.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/095354 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 233/54,
401/12, 409/12, A61K 31/4439, 31/454, A61P 25/00, 3/04

Möln dal, S-SE-431 83 Möln dal (SE). BOIJE, Anna,
Maria, Peredotter [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Möln dal, S-SE-431 83 Möln dal (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2005/001153

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Presentación Internacional:
30 de marzo de 2005 (30.03.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0407871.7 3 de abril de 2004 (03.04.2004) GB
0420781.7 18 de septiembre de 2004 (18.09.2004) GB

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

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI,
CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN,
GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD,
MK, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK
únicamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Södertälje
S-SE-151 85 (SE)

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

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

Publicado:

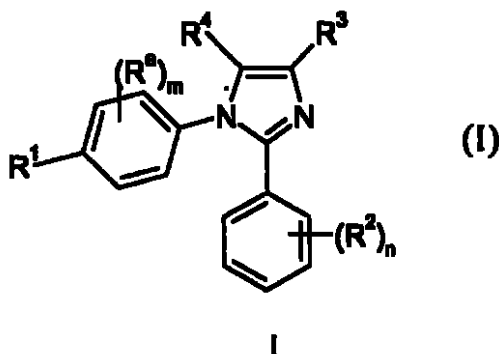
— con informe internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para
modificar las reivindicaciones y para volverse a
publicar en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
CHENG, Liefeng [GB/SE]; AstraZeneca R & D Möln dal,
S-SE-431 83 Möln dal (SE). LINDSTEDT-
ALSTERMARK, Eva-Lotte [SE/SE]; AstraZeneca R & D

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

(84) Título: AGENTES TERAPÉUTICOS



(57) Extracto: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y nerviosos, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2005/095354 A1

AGENTES TERAPÉUTICOS**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ciertos compuestos 1,2-diarilimidazol-4-carboxamida de fórmula 1, a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y nerviosos, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Es sabido que ciertos moduladores CB₁ (conocidos como antagonistas o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de obesidad, trastornos nerviosos y psiquiátricos (WO01/70700 y EP 656354).

WO04/60367 y W02004/099130 divulgan que ciertos diaril imidazoles y triazoles son útiles como inhibidores de COX-1, útiles en el tratamiento de inflamación. Los compuestos ejemplificados en estas solicitudes se excluyen de las reivindicaciones de la presente invención.

DD 140966 divulga que ciertas anilidas de ácido imidazolcarboxílico son útiles como reguladores de crecimiento vegetal. Los compuestos ejemplificados en esta solicitud se excluyen de las reivindicaciones de la presente invención.

WO03/007887 y WO 03/075660 divulgan ciertas 4,5-diarilimidazol-2-carboxamidas como inhibidores de CB₁.

WO03/27076 y WO 03/63781 divulgan ciertas 1,2-diarilimidazol-4-carboxamidas que son moduladores de CB₁. Los compuestos ejemplificados en estas solicitudes se excluyen de las reivindicaciones de la presente invención.

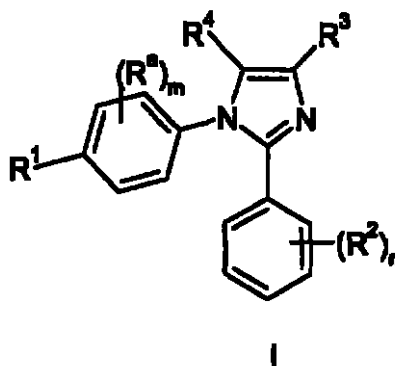
WO03/40107 divulga ciertas 1,2-diarilimidazol-4-carboxamidas como útiles en el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados con obesidad. Sin embargo, subsiste una necesidad de moduladores de CB₁ con propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades DMPK

31 33

(metabolismo del medicamento y farmacocinesis) y/o propiedades farmacodinámicas.

Descripción de la invención

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-10} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa un fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z o d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en la cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo que puede ser el mismo o diferente;

R^a representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} lcoxi, hidroxilo, nitro, ciano o halo

N es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO ó SO_2 ,

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

y R^7 y R^8 representan independientemente:

36

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo sustituido de manera opcional $(C_{3-15}$ cicloalquil) C_{1-3} alquilenos sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

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

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, grupo C_{1-3} alcoxi o halo, en donde el grupo alquilo y alcoxi se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más fluoro;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo o oxazolinilo,

cada uno sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos Z;

R^4 representa H, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilenos que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada

37
SG

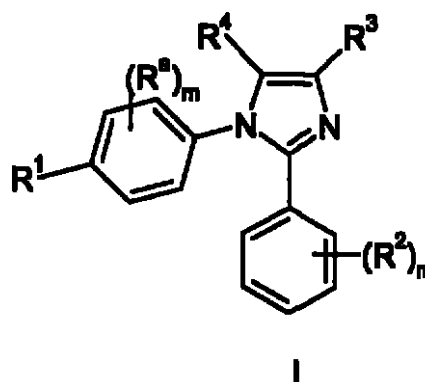
uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

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

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo;

con la condición que cuando n es 1, entonces R^2 no es metoxi en la posición 2 o la posición 4 del anillo fenilo y la condición adicional que R^1 no es metilsulfonilamino, metoxi o CF_3O- .

En un grupo particular de compuestos de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en

el cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R^m representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano o halo

n es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO o SO_2 ,

Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo; y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

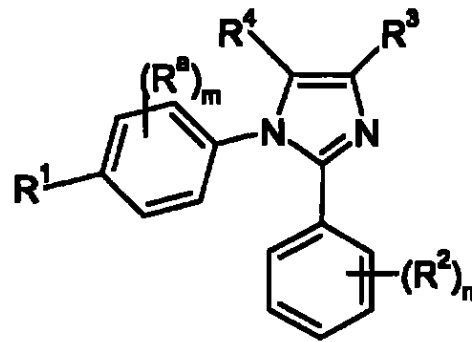
un grupo $(C_{3-15}$ cicloalquil) C_{1-3} alquilenos sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

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

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, grupo C_{1-3} alcoxi o halo;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado,



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , o c) un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z ;

R^n representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa halo

n es 0, 1, 2 o 3;

R^3 representa

a) un grupo $\text{X-Y-NR}^7\text{R}^8$

en el cual X es CO ;

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

y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W ;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W ;

un grupo $(C_{3-15}\text{cicloalquil})C_{1-3}\text{alquilenos}$ sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W ;

~~41~~

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

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi o halo;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

R^4 representa H, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilenos que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

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

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo.

En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo, particularmente un grupo C_{2-6} alquilo, cada uno sustituido de manera opcional por uno o más fluoro y en el cual R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m y n son como se definen previamente. En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R^3 representa un grupo $CONHNR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino y R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , m y n son como se definen previamente.

Se entenderá que, donde un sustituyente Z está presente en más de un grupo, o donde más de un sustituyente Z está presente en el mismo grupo, estos sustituyentes se seleccionan independientemente y pueden ser los mismos o diferentes. Lo mismo se aplica para W. Análogamente cuando m es 2 ó 3, entonces los grupos R^6 se seleccionan independientemente de modo que puedan ser los mismos o diferentes y, análogamente, cuando n es 2 ó 3, entonces los grupos R^2 se seleccionan independientemente de modo que puedan ser los mismos o diferentes. Análogamente, cuando R^5 y R^7 y/o R^8 contienen un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo y sus sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de modo que puedan ser los mismos o diferentes.

El término C_{3-15} cicloalquilo incluye sistemas monocíclico, bicíclico, tricíclico y espiro por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

El término heteroarilo significa un anillo monocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, aromático o un anillo bicíclico, de 9 ó 10 miembros, con hasta cinco heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Grupos heteroarilo aromáticos apropiados incluyen, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo. Preferiblemente furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolil tiazolilo,

isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5- triazenilo y, más preferiblemente, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo o piridilo.

Grupos heterocíclico apropiados, de 5 a 8 miembros, saturados o parcialmente insaturados, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre incluyen, por ejemplo tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, 2,3-dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, preferiblemente tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo.

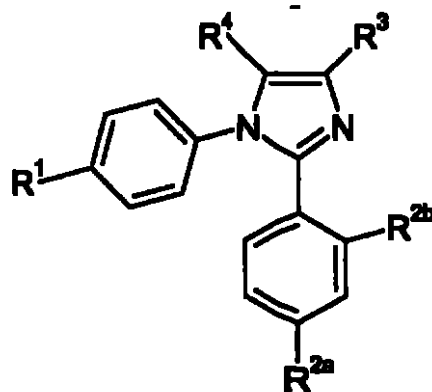
Grupos apropiados, en los cuales R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, incluyen metanosulfonilo, etanosulfonilo, n-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, 3-metilbutano-1-sulfonilo, 3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, mono, di o tri (fluoroetil)sulfonilo, 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfonilo, o 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfonilo.

Grupos apropiados, en los cuales R^1 representa un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, incluyen butoxi, pentilo, hexilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

Grupos en los cuales R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el que R^5 representa fenilo o un grupo hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, incluyen fenilsulfonilo, tienilsulfonilo o piridilsulfonilo sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z.

~~52~~

Un grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IA



IA

en la cual R^1 es

a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro, b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , c) un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-10} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más halo;

R^{2a} representa H o cloro;

R^{2b} representa H o cloro;

R^3 representa un grupo CONHR^7R^8 en el cual NR^7R^8 representa piperidino o R^3 representa un grupo CONR^7R^8 en el cual R^7 es H y R^8 es piridilo sustituido de manera opcional por halo o trifluorometilo; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

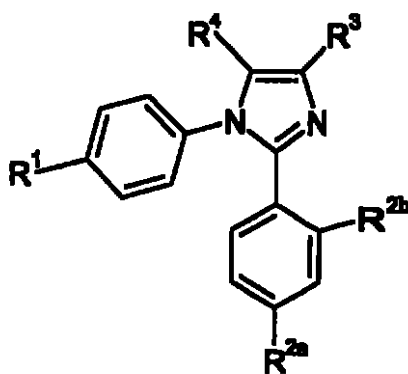
Siguen ahora otros valores de R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 en compuestos de fórmula I y de fórmula IA. Se entenderá que tales valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas aquí más arriba o más adelante en el texto.

Particularmente en compuestos de fórmula IA, descritos inmediatamente más arriba, R^1 representa un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$, en el cual R^5 representa un grupo C_{2-7} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro. Particularmente en compuestos de fórmula IA, descritos inmediatamente

45
~~42~~

más arriba, R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa 2-tienilo sustituido de manera opcional por cloro o R^5 representa 3-piridilo. Particularmente en compuestos de fórmula IA, descritos inmediatamente más arriba, R^{2a} representa cloro y R^{2b} representa cloro. Particularmente en compuestos de fórmula IA, descritos inmediatamente más arriba, R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino. Particularmente en compuestos de fórmula IA, descritos inmediatamente más arriba, R^3 representa un grupo $CONR^7R^8$ en el cual R^7 es H y R^8 es piridilo sustituido de manera opcional por trifluorometilo. Particularmente en compuestos de fórmula IA, descritos inmediatamente más arriba, R^4 es metilo.

Un grupo particular adicional de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IA



IA

en la cual R^1 es

a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro, b) un grupo de fórmula $fenil(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, c) un grupo $R^5S(O)_2O NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^{2a} representa H o cloro;

R^b representa H o cloro;

R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

46

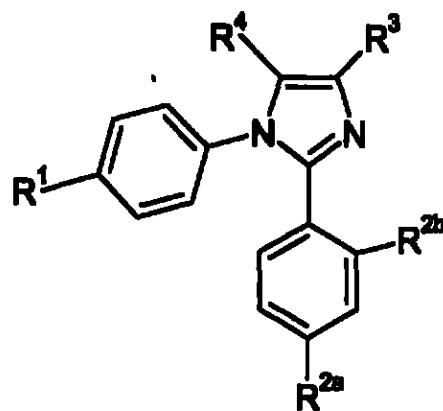
R^1 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

Siguen ahora otros valores de R^1 en compuestos de fórmula I y de fórmula IA. Se entenderá que tales valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas aquí más arriba o más adelante en el texto.

En un grupo de compuestos de fórmula I o fórmula IA, R^1 es un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro. En un segundo grupo de compuestos de fórmula I o fórmula IA, R^1 es un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro. En un tercer grupo de compuestos de fórmula I o fórmula IA, R^1 es un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro. En un cuarto grupo de compuestos de fórmula I o fórmula IA, R^1 es un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3. En un quinto grupo de compuestos de fórmula I o fórmula IA, R^1 es un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro.

Particularmente R^1 es 4,4,4-trifluorobutoxi, n-butilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, n-etilsulfoniloxi, benciloxi, 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfoniloxi o 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfoniloxi. Más particularmente R^1 es 4,4,4-trifluorobutoxi, n-butilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi o benciloxi.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IA



IA

en la cual R^1 es

52

- a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,
b) un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo $CONHNR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo

En un grupo particular de compuestos de fórmula IA, R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo $CONHNR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

En un grupo particular de compuestos de fórmula IA, R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo $CONHNR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

En un grupo particular de compuestos de fórmula IA, R^1 representa un grupo C_{4-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo $CONHNR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

45

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

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química dada, o nombre, abarcará todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y sus racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, en donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, tales como hidratos, por ejemplo. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de un racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación de mezclas de isómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente, los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros se incluyen en el ámbito de la invención. Donde sea posible, todos los tautómeros, se incluyen en el ámbito de la invención. La presente invención abarca asimismo compuestos que contienen uno o más isótopos por ejemplo ^{14}C , ^{11}C o ^{19}F y su uso como compuestos isotópicamente marcados para estudios metabólicos y

49
152

farmacológicos.

La presente invención abarca además profármacos de un compuesto de fórmula I, es decir compuestos que se convierten en un compuesto de fórmula I *in vivo*.

Las siguientes definiciones se aplicarán de principio a fin de la especificación y las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se especifique o indique otra cosa, el término "alquilo" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada. Ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

A menos que se especifique o indique otra cosa, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como ya se definió.

A menos que se especifique o indique otra cosa, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

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

piperidin-1-ilamida de ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]fenil éster de ácido etanosulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]-fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]-fenil éster de ácido butan-1-sulfónico;

2-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico acid piperidin-1-ilamide;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)imidazol-1-il]fenil éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico;

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)imidazol-1-il]fenil éster de ácido 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfónico;

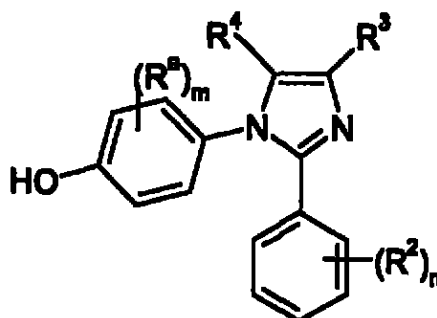
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il}fenil tiofen-2-sulfonato;

4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il}fenil piridin-3-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il}fenil piridin-3-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il}fenil 3-metilbutan-1-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il}fenil 3,3-dimetilbutan-1-sulfonato;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]fenil 3-metilbutan-1-sulfonato;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Métodos de preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe más adelante de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos. Sin embargo, la invención no se limita estos métodos; los compuestos pueden prepararse asimismo como se describe en el arte previo para compuestos estructuralmente relacionados.

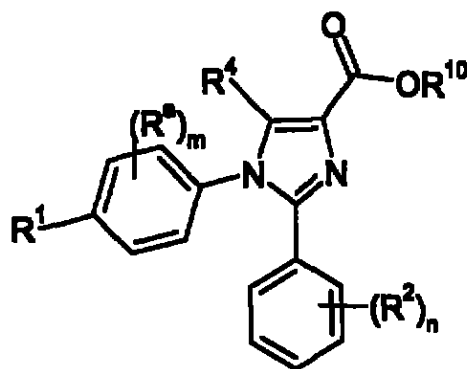
Compuestos de fórmula I en la cual R¹ representa a) un grupo C₃₋₆alcoxi sustituido por uno o más fluoro o b) un grupo de fórmula fenil (CH₂)_pO- en la cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o c) un grupo R⁵S(O)₂^o, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la cual R^2 , R^3 , R^4 , R^a , m y n son como se definen previamente, con un grupo $R^{1A}-X$ en el cual R^{1A} representa un grupo tal que $R^{1A}O$ representa R^1 y X representa un grupo saliente por ejemplo halo, a una temperatura en el rango de -25 a 150°C , en la presencia de un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano y, de manera opcional, en la presencia de una base por ejemplo trietilamina o piridina.

Compuestos de fórmula I en la cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^3 representa un grupo $X-Y-NR^7R^8$ en el cual X es CO y Y , R^7 y R^8 son como se definen previamente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



III

en la cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^{10} representa H o un grupo C_{1-6} alquilo, con un compuesto de fórmula IV o su sal

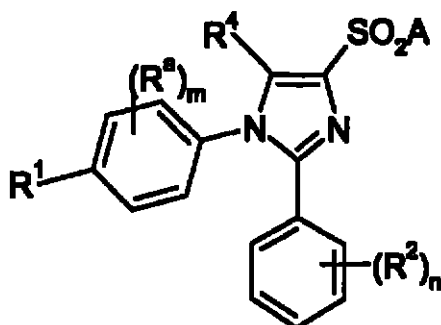


IV

en la cual Y , R^7 y R^8 son como se definen previamente, en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en la presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo trimetilaluminio, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C

cuando R^{10} es un grupo C_{1-6} alquil; o, alternatively, cuando R^{10} es H, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un agente clorante por ejemplo cloruro de oxalilo y, luego, haciendo reaccionar el cloruro ácido producido con una amina de fórmula IV en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C .

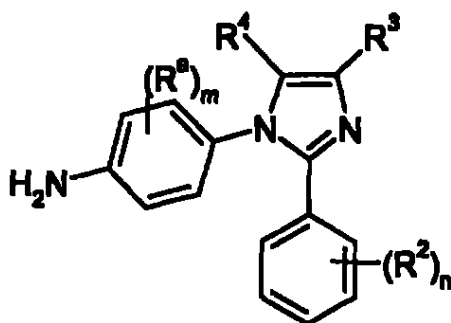
Compuestos de fórmula I en la cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^3 representa un grupo $X-Y-NR^7R^8$ en el cual X es SO_2 , pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V



V

en la cual R^a , R^1 , R^2 , R^4 , m y n son como se definen previamente y A representa un grupo saliente, por ejemplo halo o cloro, con un compuesto de fórmula en la cual Y, R^7 y R^8 son como se definen previamente, o su sal, en un disolvente inerte, por ejemplo THF o diclorometano, en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o piridina, a una temperatura en el rango de -25°C a 150°C .

Compuestos de fórmula I en la cual R^a , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen previamente y R^1 representa un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen previamente, con un agente sulfonante de fórmula R^5SO_2L , en la cual R^5 es como se define previamente y L representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el rango de $-25^\circ C$ a $150^\circ C$.

Se considera que ciertos compuestos intermedios son novedosos y forman parte de la presente invención, particularmente compuestos de fórmula III como se define anteriormente e incluyendo todas y cada una de las definiciones de R^1 dadas previamente.

Compuestos de fórmula II, III, V y VI pueden prepararse por la ruta sintética general mostrada al final de los ejemplos y sus adaptaciones o por métodos análogos conocidos por los expertos en el arte. Se observará por los expertos en el arte que durante la secuencia de reacción ciertos grupos funcionales requerirán protección seguida por desprotección en una fase apropiada; véase "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) por Greene y Wuts.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por las vías oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea u otras vías inyectable, sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una base libre, o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, en una formulación

57 54

farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente por tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis.

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

Formulaciones orales particularmente preferidas son tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por los expertos en el arte para ofrecer dosis del compuesto activo en el intervalo entre 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

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

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención del aumento de peso (verbigracia, inducido por medicación o subsiguiente al abandono del cigarrillo), para la modulación del apetito y/o saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atracon", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos y/o trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y trastornos esquizo-afectivos, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos en el control de impulsos (verbigracia, síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de la atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neuronales tales como demencia y disfunción cognitiva y/o de la memoria (verbigracia, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia del envejecimiento, demencia vascular, deterioro cognitivo

35
12

leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, y demencia leve del envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (verbigracia Esclerosis Múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos asociados con demielinización, trastornos neuroinflamatorios (verbigracia, síndrome de Guillain- Barré).

Además los compuestos son potencialmente útiles para la prevención o tratamiento de dependencia y trastornos y comportamientos adictivos (verbigracia, abuso de alcohol y/o drogas, adicción patológica al juego, cleptomanía), trastornos de abstinencia de drogas (verbigracia, abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioideos; abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias), estado de ánimo inducido por alcohol y/o drogas, ansiedad y/o trastorno del sueño con iniciación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

Los compuestos son asimismo potencialmente útiles para la prevención o tratamiento de disfunciones neuronales tales como distonías, discinesias, acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de la vigilia, trastornos del sueño (verbigracia, arquitectura de sueño alterado, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño), trastornos del dolor, trauma craneal.

De igual modo, los compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, inmunitarios (verbigracia, arteriosclerosis, angina pectoris, ritmos cardíacos anormales, y arritmias, deficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico,

56
57

apoplejía, apoplejía cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (verbigracia enfermedades que muestran actividad metabólica reducida o disminución del gasto energético en reposo ("*resting energy expenditure*") como porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerancia anormal a la glucosa, alteración a la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de hipoventilación - obesidad (síndrome de Pickwick), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles de colesterol HDL bajos y/o de colesterol LDL altos, niveles bajos de adiponectina), trastornos reproductivos y endocrinos (verbigracia tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento de infertilidad o como anticonceptivo, anomalías menstruales/emenopatía, enfermedad de ovario poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), sujetos con deficiencias de hormona del crecimiento, hirsutismo en mujeres, variante normal de talla baja) y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio (verbigracia asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y gastrointestinal (verbigracia disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, émesis, náusea, enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

Asimismo los compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos dermatológicos, neoplasias malignas (verbigracia cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello del útero, vesícula biliar, ducto biliar), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, trastornos del tracto urinario y trastornos inflamatorios (verbigracia *arthritis deformans*, inflamación, secuelas inflamatorias de encefalitis viral, osteoartritis) y trastornos ortopédicos. Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de acalasia (esofágica).

57
⑤

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

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de la pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención de la ganancia de peso (verbigracia, inducida por la medicación o subsiguiente al dejar de fumar), para modulación del apetito y/o la saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atacón", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos y/o trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y trastorno esquizo-afectivo, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de control de impulsos (verbigracia, síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de la atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neuronales tales como demencia y disfunción cognitiva y/o de la memoria (verbigracia, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, y demencia leve del envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (verbigracia esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (verbigracia, síndrome de Guillain-Barré).

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dependencia y trastornos y comportamientos adictivos (verbigracia, abuso de alcohol y/o drogas, adicción patológica al juego, cleptomanía), trastornos de abstinencia de drogas (verbigracia, abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína;

58

abstinencia de nicotina; abstinencia de opioideos; abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias), estado de ánimo inducido por alcohol y/o drogas, ansiedad y/o trastorno del sueño con iniciación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de disfunciones neuronales tales como distonías, discinesias, acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de lesión de la médula espinal, neuropatía, migraña, trastornos de la vigilia, trastornos del sueño (verbigracia, arquitectura de sueño alterado, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño), trastornos del dolor, trauma craneal.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos cardiovasculares, inmunitarios (verbigracia, arteriosclerosis, angina pectoris, ritmos cardíacos anormales, y arritmias, deficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, apoplejía cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (verbigracia enfermedades que muestran actividad metabólica reducida o disminución del gasto energético en reposo como porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerancia anormal a la glucosa, alteración a la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de hipoventilación - obesidad (síndrome de Pickwick), diabetes tipo I, diabetes

62 59

tipo II, niveles de colesterol HDL bajos y/o de colesterol LDL altos, niveles bajos de adiponectina), trastornos reproductivos y endocrinos (verbigracia tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento de infertilidad o como anticonceptivo, anomalías menstruales/emenopatía, enfermedad de ovario poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), sujetos con deficiencias de hormona del crecimiento, hirsutismo en mujeres, variante normal de talla baja) y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio (verbigracia asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y gastrointestinal (verbigracia disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, émesis, náusea, enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento el tratamiento o profilaxis de trastornos dermatológicos, neoplasias malignas (verbigracia cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello del útero, vesícula biliar, ducto biliar), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, trastornos del tracto urinario y trastornos inflamatorios (verbigracia *arthritis deformans*, inflamación, secuelas inflamatorias de encefalitis viral, osteoartritis) y trastornos ortopédicos.

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la prevención o el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de la pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención de la ganancia de peso (verbigracia, inducida por la medicación o subsiguiente al abandono del tabaco), para modulación del apetito y/o la saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atración", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales), para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos y/o trastornos



del estado de ánimo, esquizofrenia y trastorno esquizo-afectivo, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, manía, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de control de impulsos (verbigracia, síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de la atención como ADD/ADHD, estrés, y trastornos neuronales tales como demencia y disfunción cognitiva y/o de la memoria (verbigracia, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia de Pick, demencia por envejecimiento, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, y demencia leve del envejecimiento), trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (verbigracia esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con la demielinización, trastornos neuroinflamatorios (verbigracia, síndrome de Guillain-Barré).

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la profilaxis o el tratamiento de dependencia y trastornos y comportamientos adictivos (verbigracia, abuso de alcohol y/o drogas, adicción patológica al juego, cleptomanía), trastornos de abstinencia de drogas (verbigracia, abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioideos; abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica con o sin alteraciones de la percepción; delirio por abstinencia sedativa, hipnótica o ansiolítica; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias), estado de ánimo inducido por alcohol y/o drogas, ansiedad y/o trastorno del sueño con iniciación durante la abstinencia, y reincidencia en el alcohol y/o las drogas.

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la prevención o tratamiento de disfunciones neuronales tales como distonías, discinesias, acatisia, temblor y espasticidad, tratamiento de lesión de la médula espinal,

neuropatía, migraña, trastornos de la vigilia, trastornos del sueño (verbigracia, arquitectura de sueño alterado, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño), trastornos del dolor, trauma craneal.

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la profilaxis o tratamiento de trastornos cardiovasculares, inmunitarios (verbigracia, arteriosclerosis, angina pectoris, ritmos cardíacos anormales, y arritmias, deficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, cardiopatía, hipertensión, prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, inflamación sistémica de la vasculatura, choque septicémico, apoplejía, apoplejía cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, trastornos metabólicos (verbigracia enfermedades que muestran actividad metabólica reducida o disminución del gasto energético en reposo como porcentaje de la masa total libre de grasa, diabetes sacarina, dislipidemia, esteatosis hepática, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerancia anormal a la glucosa, alteración a la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de hipoventilación - obesidad (síndrome de Pickwick), diabetes tipo I, diabetes tipo II, niveles de colesterol HDL bajos y/o de colesterol LDL altos, niveles bajos de adiponectina), trastornos reproductivos y endocrinos (verbigracia tratamiento de hipogonadismo en machos, tratamiento de infertilidad o como anticonceptivo, anomalías menstruales/emenopatía, enfermedad de ovario poliquístico, disfunción sexual y reproductiva en mujeres y hombres (disfunción eréctil), sujetos con deficiencias de hormona del crecimiento, hirsutismo en mujeres, variante normal de talla baja) y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio (verbigracia asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y gastrointestinal (verbigracia disfunción de

62
of

la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal, diarrea, émesis, náusea, enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, úlceras).

En aún un aspecto adicional la presente invención provee un método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello para la profilaxis o tratamiento de trastornos dermatológicos, neoplasias malignas (verbigracia cáncer de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello del útero, vesícula biliar, ducto biliar), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, enfermedades infecciosas, trastornos del tracto urinario y trastornos inflamatorios (verbigracia *arthritis deformans*, inflamación, secuelas inflamatorias de encefalitis viral, osteoartritis) y trastornos ortopédicos.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad o sobrepeso, (verbigracia, promoción de la pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), prevención o reversión de la pérdida de peso (verbigracia, rebote, inducido por la medicación o subsiguiente al dejar de fumar), para la modulación del apetito y/o saciedad, trastornos de la alimentación (verbigracia trastorno por "atracon", anorexia, bulimia y compulsivos), antojos (de drogas, tabaco, alcohol, cualesquiera macronutrientes estimulantes o alimentos no esenciales).

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y enfermedades relacionadas, y trastornos neuronales tales como demencia, trastornos neuronales (verbigracia esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. De igual modo, los compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares,

63

reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal (verbigracia diarrea). Además, los compuestos son potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de abuso prolongado, adicción y/o indicaciones de reincidencia, verbigracia en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) y/o en el tratamiento de síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc). Los compuestos pueden eliminar también el aumento de peso que acompaña normalmente el abandono del tabaco.

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

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y enfermedades relacionadas, trastornos neuronales tales como demencia, trastornos neuronales (verbigracia esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal (verbigracia diarrea), e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o en el tratamiento de síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc).

En todavía una aspecto adicional la presente invención provee un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos tales como esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la

6264

atención como ADHD, epilepsia, y enfermedades relacionadas, trastornos neuronales tales como demencia, trastornos neuronales (verbigracia esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal (verbigracia diarrea), e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o reincidencia, verbigracia en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o en el tratamiento de síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un paciente necesitado de ello.

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse igualmente para prevenir o reversar la ganancia de peso inducida por la medicación, verbigracia ganancia de peso causada por tratamiento(s) antipsicóticos (neurolepticos). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse asimismo para prevenir o reversar la ganancia de peso asociada con el abandono del tabaco. Los compuestos de la presente invención son útiles para empleo en tratar las afecciones anteriores en poblaciones de pacientes juveniles o adolescentes.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de obesidad, tal como medicamentos anti-obesidad, que afectan el gasto energético, glucólisis, gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis, lipogénesis, absorción de grasa, almacenamiento de grasa, excreción de grasa, mecanismos de hambre y/o

of 65

saciedad y/o antojos, apetito/motivación, ingesta de alimentos, o motilidad gastrointestinal.

Los compuestos de la invención pueden combinarse además con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con obesidad tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes, apnea del sueño, asma, trastornos cardíacos, arteriosclerosis, enfermedades macro- y microvasculares, esteatosis hepática, cáncer, trastornos de las articulaciones, y trastornos de la vesícula biliar. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede emplearse en combinación con otro agente terapéutico que baja la presión sanguínea o que disminuye la proporción LDL:HDL o un agente que ocasiona una disminución en los niveles en circulación del colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina los compuestos de la invención pueden combinarse asimismo con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con microangiopatías.

Los compuestos de la invención pueden emplearse junto con otras terapias para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Éstos incluyen medicamentos de biguanida, insulina (análogos sintéticos de insulina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede administrarse en asociación con un agente modulador PPAR. Los agentes moduladores PPAR incluyen pero no se limitan a un agonista PPAR alfa y/o gamma, o sus sales, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Agonistas PPAR alfa y/o gamma apropiados, sus sales, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte.

Además, la combinación de la invención puede utilizarse en conjunción con una sulfonilurea. La presente invención incluye igualmente un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor de

66

colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen pero no se limitan a inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Un inhibidor apropiado de HMG-CoA reductasa es una estatina.

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

Del mismo modo, la presente invención incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT). La presente invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con una resina que se fija al ácido biliar.

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

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

un inhibidor de CETP (proteína de transporte de colesteril éster);

un antagonista de absorción de colesterol;

un inhibidor de MTP;

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

un compuesto de fitosterol;

probucol;

un anti-coagulante;

un ácido graso omega-3;

67

otro compuesto anti-obesidad por ejemplo sibutramina, fentermina, orlistat, bupropion, efedrina, tiroxina;

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

un modulador de hormona concentradora de melanina (MCH);

un modulador de receptor NPY;

un modulador de receptor de orexina;

un modulador de proteína cinasa dependiente de fosfoinositida (PDK); o

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, GR, ERRA, β , PPARA, β , γ y RORA;

un agente modulador de transmisión de monoamina, por ejemplo un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de recaptación de noradrenalina (NARI), un inhibidor de recaptación de noradrenalina-serotonina (SNRI), un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI), un agente antidepresor tricíclico (TCA), un antidepresor serotoninérgico específico y noradrenérgico (NaSSA);

un agente antipsicótico por ejemplo olanzapina y clozapina;

un modulador de receptor de serotonina;

un modulador de receptor de leptina/leptina;

un modulador de receptor de ghrelin/ghrelin;

inhibidor de DPP-IV;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal

68
FX

farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de dietas muy bajas en calorías (VLCD) o dietas bajas en calorías (LCD).

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

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

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un kit que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos

69
72

descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un kit que comprende:

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

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

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

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

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de



los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

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

Más aún, un compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones asociadas con obesidad (tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, tolerancia anormal a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, esteatohepatitis no alcohólica, osteoartritis y algunas neoplasias malignas) y enfermedades neuronales y psiquiátricas.

Se entenderá que existen definiciones médicamente aceptadas de obesidad y sobrepeso. Un paciente puede identificarse, por ejemplo, midiendo el índice de masa corporal (BMI), que se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la altura en m^2 , y comparando el resultado con las definiciones.

Actividad Farmacológica

Los compuestos de la presente invención son activos contra el producto receptor del gen CB1. La afinidad de los compuestos de la invención por receptores cannabinoides centrales se demuestra en métodos descritos en Devane y colaboradores, Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605 o los

descritos en WO01/70700 ó EP 656354. Alternativamente el análisis puede llevarse a cabo en la siguiente forma.

10µg de membranas preparadas de células establemente transfectadas con el gen CB1 se suspendieron en 200µl de 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA y 100µM GDP. A esto se agregó una concentración EC₈₀ de agonista (CP55940), la concentración requerida del compuesto de prueba y 0.1µCi [³⁵S]-GTPγS. Se dejó proseguir la reacción a 30°C por 45 minutos. Entonces se transfirieron mezclas a los filtros GF/B usando un colector de células y se lavó con tampón de lavado (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). A continuación los filtros se cubrieron con escintilante y se contaron por la cantidad de [³⁵S]-GTPγS retenida por el filtro.

Se mide la actividad en la ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en la presencia de una concentración EC₈₀ de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se fijan como actividad 0% y 100% respectivamente. Con varias concentraciones de ligando novedoso, la actividad se calcula como un porcentaje de la actividad máxima y se grafican. Los datos se ajustan usando la ecuación $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^{UD})))$ y el valor IC₅₀ se determina con la concentración requerida para producir la inhibición máxima media de GTPγS que se fija bajo las condiciones usadas.

Los compuestos de la presente invención son activos en el receptor de CB1 (IC₅₀ < 1 micromolar). Los compuestos más preferidos tienen IC₅₀ < 200 nanomolar. Por ejemplo la IC₅₀ de Ejemplo 1 es 18nM y Ejemplo 2 es 28nM.

Se creen que los compuestos de la invención son antagonistas selectivos de CB₁ o agonistas inversos. La potencia, perfil de selectividad y propensión a efectos secundarios pueden limitar la utilidad clínica de los compuestos conocidos hasta ahora con supuestas propiedades antagonísticas/agonísticas inversas de CB₁. En este aspecto, la evaluación preclínica de los compuestos de la presente invención en modelos de función gastrointestinal y/o cardiovascular indica que ellos ofrecen ventajas significativas

22
X

comparadas con agentes representativos antagonistas/agonistas inversos de CB₁ de referencia.

Los compuestos de la presente invención pueden brindar beneficios adicionales en términos de potencia, perfil de selectividad, biodisponibilidad, semi-vida en el plasma, permeabilidad sanguínea en el cerebro, fijación de proteína en el plasma (por ejemplo fracción libre más elevada del fármaco) o solubilidad, comparados con agentes representativos antagonistas/agonistas inversos CB₁ de referencia.

La utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de obesidad y condiciones relacionadas se demuestra por una disminución en el peso corporal en ratones obesos inducidos con dieta de 'cafetería'. Ratones C57B1/6J hembras tuvieron acceso *ad libitum* a dieta de 'cafetería' densa en calorías (chocolate blando/pastelería tipo cacao, chocolate, queso graso y turrón) y alimentación estándar de laboratorio durante 8-10 semanas. Los compuestos a analizarse se administraron entonces sistémicamente (iv, ip, sc o po) una vez al día por un mínimo de 5 días, y se monitorearon los pesos corporales sobre una base diaria. La evaluación simultánea de la adiposidad se llevó a cabo mediante creación de imágenes de absorciometría de rayos x de energía doble (DEXA) con valores de referencia y terminación del estudio. La toma de muestras de sangre se llevó a cabo igualmente para analizar cambios en marcadores plasmáticos relacionados con obesidad.

Ejemplos

Abreviaturas

DMF	dimetilformamida
DEA	dietilamina
EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
t	tripleto
s	singleto

26 73

d	doblete
q	cuartete
qvint	quintete
m	multiplete
br	amplio
bs	singlete amplio
dm	doblete de multiplete
bt	triplete amplio
dd	doblete de doblete

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ single quadrupole o Micromass LCZ single quadrupole, ambos equipados con interface de electroaspersión asistida neumáticamente (LC-MS). Las mediciones ^1H NMR se realizaron en un Varian Mercury 300 o un Varian Inova 500, que operaban con frecuencias ^1H de 300 y 500 MHz respectivamente. Las variaciones químicas se dan en ppm con CDCl_3 como estándar interno. Se empleó CDCl_3 como el disolvente para NMR, a menos que se especifique lo contrario. La purificación se llevó a cabo en HPLC semipreparativa (Cromatografía de Líquido de Alto Desempeño) con un colector de fracción desencadenado por masa, espectrómetro de masas Shimadzu QP 8000 single quadrupole equipado con una columna 19 x 100 mm C8. La fase móvil utilizada, si no se especifica otra cosa, fue acetonitrilo y tampón (0.1 M NH_4Ac : acetonitrilo 95:5).

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

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1

Paso 1.

N-(4-Bencilfenil)-2,4-dicloro-benzamidina

Clorhidrato de 4-benciloxianilina (5.0 g, 21.2 mmol) se agregó gota a gota a una solución de bromuro de etilmagnesio (44.5 ml, 1M en THF, 44.5 mmol) en 25 ml THF seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar por 20 minutos se agregó una solución de 2, 4-diclorobenzonitrilo (3.65 g, 21.2 mmol) en 25 ml THF. La mezcla de reacción se agitó por 20 horas a temperatura de la sala. Se agregó cuidadosamente agua (50 ml). Extracción con EtOAc (2x100 ml), secamiento (Na_2SO_4), filtración y evaporación a sequedad produjo 7.7 g (98%) del compuesto del título.

Paso 2.

Etil éster de ácido 1-(4-benciloxifenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

A N-(4-benciloxifenil)-2,4-diclorobenzamidina, de Ejemplo 1, Paso 1 (6.88 g, 18.5 mmol) disuelta en 50 ml THF se agregó carbonato de potasio (2.56 g, 18.5round) y la suspensión se agitó por 10 minutos. Se agregó etil-3-bromo-2-oxobutanoato (4.65 g, 22.2 mmol) gota a gota durante 1 hora, y la mezcla se agitó por 66 horas a temperatura de la sala. La solución se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en ácido acético y se hizo refluir por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala, se agregaron 100 ml de agua y el producto se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Cromatografía de destello (sílice, hexano: EtOAc 70:30, 60:40) produjo 5.75 g (65%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5-7.2 (8H, m), 7.1-6.9 (4H, m), 5.1 (2H, s), 4.5 (2H,q), 2.5 (3H, s), 1.5 (3H, t), MS m/z 504 (M+Na), 985 (2M+Na)

25
J**Paso 3.****Ácido 1-(4-benciloxifenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico**

A una suspensión de etil éster de ácido 1-(4-benciloxifenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de Ejemplo 1, Paso 2 (3.62 g, 7.5 mmol) en 60 ml metanol se agregó hidróxido de potasio (4.05 g, 72 mmol) en agua (20 ml), y la mezcla de reacción se hizo refluir por 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala, se acidificó a pH~2 con 1 M HCl y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir 3.38 g (99%) del compuesto del título.

Paso 4.**Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(4-benciloxifenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico**

A una solución de ácido 1-(4-benciloxifenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de Ejemplo 1, Paso 3 (3.38 g, 7.5 mmol) en 60 ml CH₂Cl₂ se agregaron 3 gotas de DMF seguido por cloruro de oxalilo (1.3 ml, 14.9 mmol). La mezcla se hizo refluir por 2 horas, se enfrió a temperatura de la sala y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (2.1 ml, 14.9 mmol) seguida por 1-aminopiperidina (0.9 ml, 8.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala por 2 horas. Se agregó agua (300 ml), la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano: EtOAc 1:2, EtOAc) produjo 2.94 g (74%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5-7.2 (8H, m), 7.1-6.9 (4H, m), 5.1 (2H, s), 3.0-2.7 (4H, m), 2.5 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m). MS m/z 558 (M+Na). HPLC: 96.5%.

76
79**Ejemplo 2****Paso 1.****Piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifen)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico**

Piperidin-1-ilamida de ácido 1-(4-benciloxifenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de **Ejemplo 1, Paso 4** (2.78 g, 5.2 mmol) se disolvió en 80 ml CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota solución de tribromuro de bromo (1 M en CH₂Cl₂, 10.4 ml, 10.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 1 hora. Se agregó agua (200 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 1:3, EtOAc) produjo 1.34 g (58%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.6 (1H, bs), 7.4-7.1 (3H, m), 7.0-6.9 (4H, m), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 1.8-1.6 (4H, m), 1.5-1.3 (2H, m).

Paso 2**4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]-fenil éster de ácido etanosulfónico**

Una solución de piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de **Ejemplo 2, Paso 1** (321 mg, 0.72 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (101 µl, 0.72 mmol) seguida por cloruro de etanosulfonilo (69 µl, 0.72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 1:3) produjo 230 mg (60%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (1H, s amplio), 7.4-7.1 (7H, m), 3.3 (2H, q), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 1.9-1.7 (4H, m), 1.5 (3H, t), 1.5-1.4 (2H, m). MS m/z 560 (M+Na). HPLC: 97.0%.

77
A**Ejemplo 3****4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico**

Una solución de piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico, de **Ejemplo 2, Paso 1** (320 mg, 0.72 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (100 µl, 0.72 mmol) seguida por cloruro de 1-propanosulfonilo (81 µl, 0.72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 1:2) produjo 220 mg (56%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (1H, s amplio), 7.4-7.1 (7H, m), 3.3 (2H, m), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.9-1.7 (4H, m), 1.5-1.4 (2H, m), 1.2 (3H, t).

MS m/z 574 (M+Na). HPLC: 97.0%.

Ejemplo 4**4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]fenil éster de ácido butan-1-sulfónico**

Una solución de piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico, **Ejemplo 2, Paso 1** (320 mg, 0.72 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (100 µl, 0.72 mmol) seguida por cloruro de 1-butanosulfonilo (93 µl, 0.72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano: EtOAc 1:2) produjo 230 mg (57%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (1H, bs), 7.4-7.1 (7H, m), 3.3 (2H, m), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5 (3H, s), 2.1-1.9 (2H, m), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (4H, m), 1.0 (3H, t)

28
X

MS m/z 588 (M+Na). HPLC: 96.0%.

Ejemplo 5

Piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico

1-Yodo-4,4,4-trifluorobutano (376 mg, 1.58 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de Ejemplo 2, Paso 1 (351 mg, 0.79 mmol) y K₂CO₃ (218 mg, 1.58 mmol) en 50 ml acetona. La mezcla de reacción se hizo refluir de un día para otro, se enfrió, se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano: EtOAc 1:2) produjo 200 mg (46%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.0 (1H, s amplio), 7.4-7.2 (3H, m), 7.1-7.0 (2H, m), 6.9-6.8 (2H, m), 4.1-4.0 (2H, m), 3.0-2.9 (4H, m), 2.5-2.2 (5H, m), 2.2-2.0 (2H, m), 1.9-1.7 (4H, m), 1.6-1.4 (2H, m). MS m/z 578 (M+Na). HPLC: 99.4%.

Ejemplo 6

4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)imidazol-1-il]fenil éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico

Piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de Ejemplo 2, Paso 1, (0.89 g, 2.00 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (0.35 ml, 2.4 mmol) seguida por cloruro de 3,3,3-trifluoropropanosulfonilo (preparado por un método análogo al descrito en WO00/010968 para el homólogo butilo) (0.35 ml, 2.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. TLC mostró restos del material de partida y, por lo tanto, se agregó otra porción de trietilamina y cloruro de 3,3,3-trifluoropropanosulfonilo y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas más. Se agregó agua y el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (hexano:

79

EtOAc 1:3-EtOAc) seguida por recristalización (hexano: EtOAc) produjo 700 mg (59%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.10 (8H, m), 3.60-3.43 (2H, m), 3.02-2.70 (6H, m), 2.50 (3H, s), 1.92-1.70 (4 H, m), 1.57-1.40 (2 H, m). MS m/z 627 (M+Na). HPLC: 97.8. %

Ejemplo 7

4-[2-(2,4-Diclorofenil-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)imidazol-1-il]-fenil éster de ácido 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfónico

Piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, de Ejemplo 2, Paso 1 (0.49 g, 1.20 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (0.67 ml, 4.8 mmol) seguida por cloruro de 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfonilo (preparado como se describe en WO00/010968) (0.38 g, 1.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 3 horas. TLC mostró restos del material de partida y se agregó otra porción de trietilamina y se agregó cloruro de 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfonilo y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro. Se agregó agua, el producto se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (hexano: EtOAc 1:3 - EtOAc) seguida por recristalización (hexano:EtOAc) produjo 0.45 g (61%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.35-7.19 (8H, m), 3.40 (2H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.78-2.20 (7H, s y m), 1.92-1.70 (4H, m), 1.57-1.40 (2H, m). MS m/z 641 (M+Na). HPLC: 98.6%

Ejemplo 8

4-{2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}fenil tiofen-2-sulfonato

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-piperidin-1-il-1H-imidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en Ejemplo 2, Paso 1 (100 mg, 0.22 mmol) y trietilamina (0.31 ml, 2.25 mmol) en diclorometano

(2.5 ml) se enfriaron a -78°C . Cloruro de 2-tiofensulfonilo (287mg, 1.57mmol) disuelto en diclorometano (2.5 ml) se agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora, y a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua a la reacción, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (110 mg, 83%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz) δ 7.89 (s, NH), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.07 (d, 4H), 2.90-2.86 (m, 4H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H). MS m/z 591 (M+H) $^{+}$.

Ejemplo 9

4-{2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil-1H-imidazol-1-il]}piridin-3-sulfonato

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-piperidin-1-il-imidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en Ejemplo 2, Paso 1 (100 mg, 0.22 mmol) y trietilamina (0.31 ml, 2.25 mmol) en diclorometano (5.0 ml) se enfriaron a -78°C . Cloruro de 3-piridinsulfonilo (144mg, 0.67 mmol) se agregó en pequeñas porciones a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora, y a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua a la reacción, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (110 mg, 84%) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 4H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H). MS m/z 586 (M+H) $^{+}$.

A 81

Ejemplo 10**4-{2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}fenil 5-clorotiofen-2-sulfonato**

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-piperidin-1-il-1H-imidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en **Ejemplo 2, Paso 1** (100 mg, 0.22 mmol) y trietilamina (0.16 ml, 1.12 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se enfriaron a -78°C. Cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (244 mg, 1.12 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora, y a temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó agua a la reacción, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (84 mg, 60%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz) δ 7.90 (s, NH), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.10 (d, 4H), 6.96 (d, 1H), 2.88- 2.85 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H). MS m/z 625(M+H)⁺.

Ejemplo 11**4-{2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}fenil 3-metilbutan-1-sulfonato**

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-piperidin-1-il-1H-imidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en **Ejemplo 2, Paso 1** (50 mg, 0.11 mmol) se disolvió en diclorometano (3.0 ml), se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (20 µl, 0.13 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se enfrió a -78°C y se agregó cuidadosamente cloruro de 3-metilbutan-1-sulfonilo (23 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a -78°C por 1.5 horas. Se agregó agua a la reacción, el producto se extrajo con diclorometano y se secó. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (46 mg, 71%) como un sólido.

82

¹H NMR (400 MHz) δ 7.86 (s, NH), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H), 0.93 (d, 6H). MS m/z 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

4-{2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}fenil 3,3-dimetilbutan-1-sulfonato

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-piperidin-1-il-1H-imidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en **Ejemplo 2, Paso 1** (50 mg, 0.11 mmol) se disolvió en diclorometano (3.0 ml), se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (20 μ l, 0.13 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se enfrió a -78°C y cuidadosamente se agregó cloruro de 3,3-dimetilbutan-1-sulfonilo (25 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a -78°C por 2 horas. Se agregó agua a la reacción, el producto se extrajo con diclorometano y se secó. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (46 mg, 69%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz) δ 7.85 (s, NH), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 5H), 1.44-1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).. MS m/z 593 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

Paso 1: 1-[4-(Benciloxi)fenil]-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida

2-Amino-5-(trifluorometil)piridina (404 mg, 2.49 mmol) se disolvió en diclorometano (2.5 ml) bajo argón y trimetilaluminio (1.25 ml, 2.0 M en tolueno, 2.5 mmol) se agregó cuidadosamente durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo 0.66 M solución de un reactivo de amidación. 3.75 ml (2.5 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregaron a etil 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato, preparado como se describe en **Ejemplo 1, Paso 2**, (400 mg, 0.83 mmol) y

83
X

la solución de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl (aq, 2 M, 7.5 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó por la adición de KOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo posteriormente con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (319 mg, 64%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz) δ 9.89 (s, NH), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.40- 7.33 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

MS *m/z* 597 (M+H)⁺.

Paso 2: 2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida

1-[4-(Benciloxi)fenil]-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida (319 mg, 0.53 mmol) se disolvió en bromuro de hidrógeno (7.5 ml, 4.1 M en ácido acético, 30.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 4 horas. El ácido acético se co-evaporó con etanol, el residuo se neutralizó con amoníaco y se disolvió en metanol. La purificación por cromatografía de destello produjo el compuesto del título (266 mg, 98%).

¹H NMR (400 MHz) δ 10.36 (s, NH el. OH), 10.09 (s, NH el. OH), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 2.65 (s, 3H). MS *m/z* 507 (M+H)⁺.

Paso 3: 4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida (136 mg, 0.27 mmol) y trietilamina (40 µl, 0.32 mmol) en diclorometano (4.0 ml) se enfriaron a -78°C. Cloruro de 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonilo (63 mg, 0.32 mmol) se agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora, y luego se dejó alcanzar la temperatura de la sala. Se

agregó agua a la reacción, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (88 mg, 49%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz) δ 9.87 (s, NH), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 7H), 3.53 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). MS *m/z* 667 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

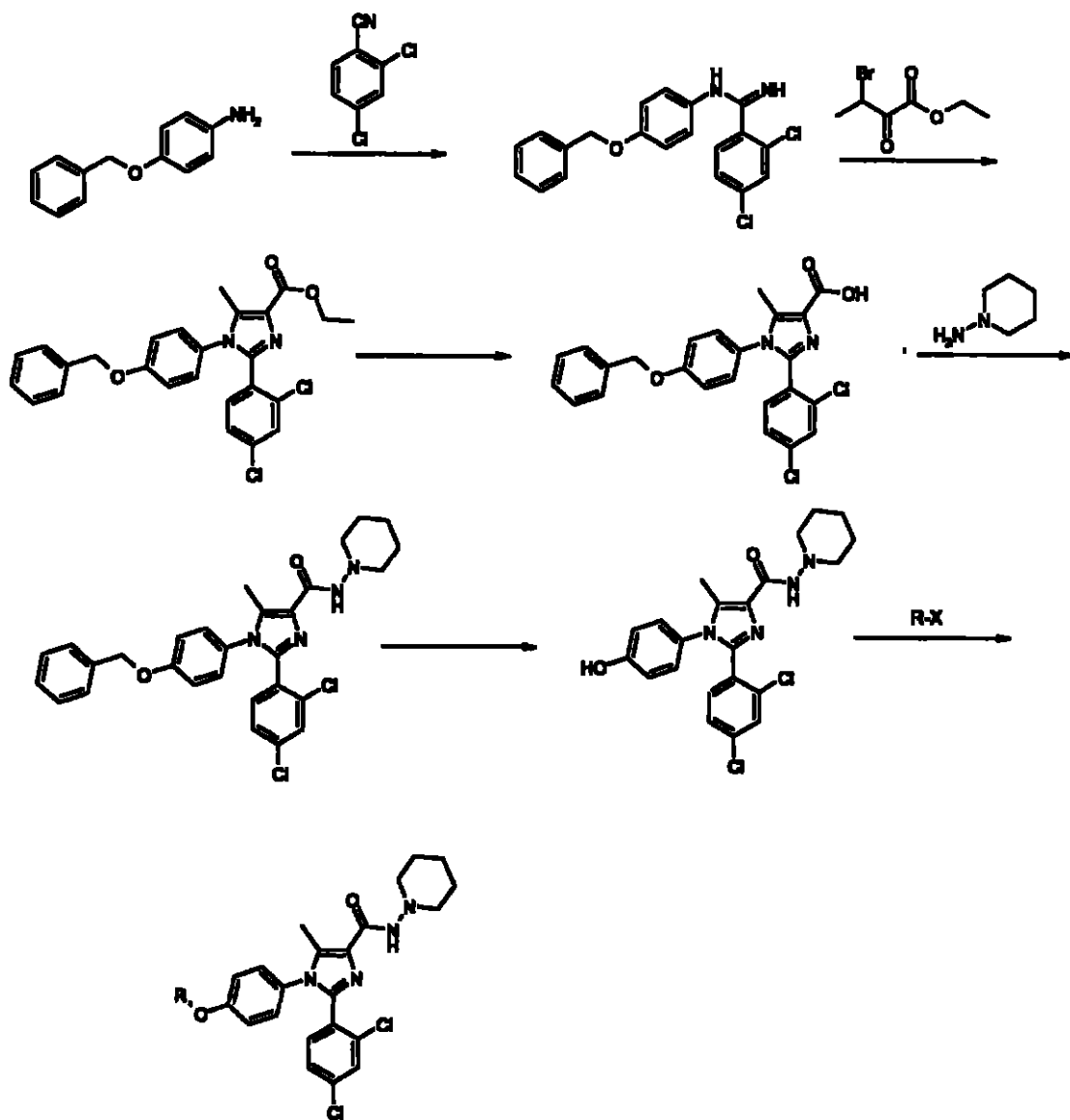
4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]fenil 3-metilbutan-1-sulfonato

2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en Ejemplo 13, Paso 3 (139 mg, 0.27 mmol) y trietilamina (46 µl, 0.33 mmol) en diclorometano (4.0 ml) se enfriaron a -78°C. Cloruro de 3-metilbutan-1-sulfonilo (56 mg, 0.33 mmol) se agregó cuidadosamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora, y luego se dejó alcanzar la temperatura de la sala. Se agregó agua a la reacción, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (81 mg, 46%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz) δ 9.87 (s, NH), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.34-7.14 (m, 7H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 0.95 (d, 6H). MS *m/z* 641 (M+H)⁺.

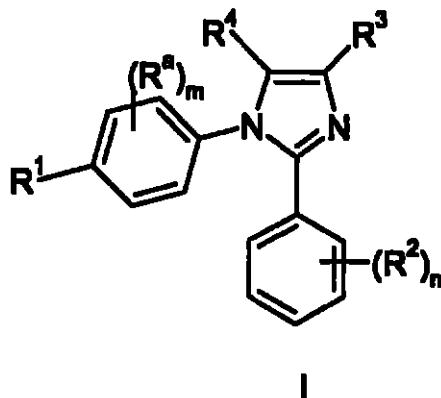
85
8/2

Ruta Sintética General



86
SCReivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula(I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 representa a) un grupo C_{1-10} alcoxi sustituido por uno o más fluoro b) un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, c) un grupo $R^5S(O)_2O$ ó $R^5S(O)_2NH$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-10} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z o d) un grupo de fórmula $(R^6)_3Si$ en la cual R^6 representa un grupo C_{1-6} alquilo que puede ser el mismo o diferente;

R^4 representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} lcoxi, hidroxí, nitro, ciano o halo

n es 0, 1, 2 ó 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO ó SO_2 ,

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

y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo sustituido de manera opcional $(C_{3-15}$ cicloalquil) C_{1-3} alquilenos sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

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

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t Het$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, grupo C_{1-3} alcoxi o halo, en donde el grupo alquilo y alcoxi se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más fluoro;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

9/88

o b) oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo o oxazolinilo,

cada uno sustituido de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos Z;

R^4 representa H, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilenilo, que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

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

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperdinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo;

con la condición que cuando n es 1, entonces R^2 no es metoxi en la posición 2 o la posición 4 del anillo fenilo y la condición adicional que R^1 no es metilsulfonilamino, metoxi o CF_3O- .

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en la cual R^1 representa a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro o b) un grupo de fórmula $fenil(CH_2)_pO-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z, o c) un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o un grupo

92
89

hetroarilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z;

R^a representa halo, un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi
m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa halo
n es 0, 1, 2 o 3;

R^3 representa

a) un grupo $X-Y-NR^7R^8$

en el cual X es CO;

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

y R^7 y R^8 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo C_{3-15} cicloalquilo sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

un grupo $(C_{3-15}$ cicloalquil) C_{1-3} alquilenos sustituido de manera opcional por 1, 2, ó 3 grupos representados por W;

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

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo; un grupo $-(CH_2)_t$ Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de

98
90

manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi o halo;

o R^7 representa H y R^8 es como ya se definió;

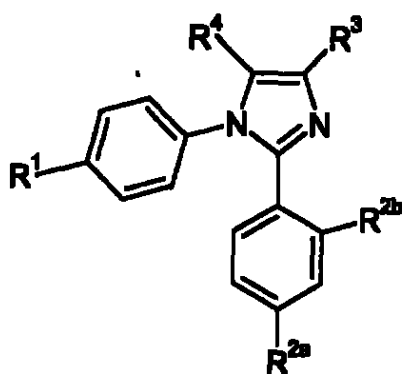
o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro o bencilo;

R^4 representa H, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilenilo, que contiene un máximo de 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales grupos se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro o ciano;

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

W representa hidroxilo, fluoro, un grupo C_{1-3} alquilo, un grupo C_{1-3} alcoxi, amino, mono o di C_{1-3} alquilamino, o una amina heterocíclica seleccionada de morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en los cuales la amina heterocíclica se sustituye de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo o hidroxilo.

3. Un compuesto de fórmula I como se representa por fórmula IA

9/11
al

IA

en la cual R^1 es

a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro, b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , c) un grupo $R^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-10} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más halo;

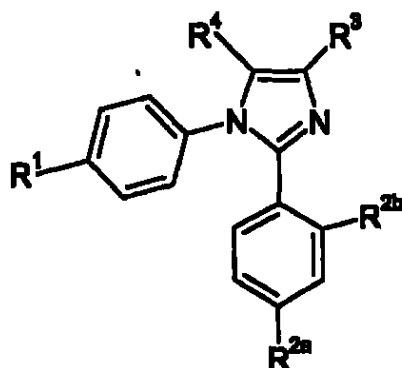
R^{2a} representa H o cloro;

R^{2b} representa H o cloro;

R^3 representa un grupo $\text{CONHN}R^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino o R^3 representa un grupo CONR^7R^8 en el cual R^7 es H y R^8 es piridilo sustituido de manera opcional por halo o trifluorometilo; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

4. Un compuesto de fórmula I como se representa por fórmula IA



IA

en la cual R^1 es

a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido por uno o más fluoro, b) un grupo de fórmula $\text{fenil}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ en el cual p es 1, 2 ó 3 y el anillo fenilo se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z , c) un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O NH}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

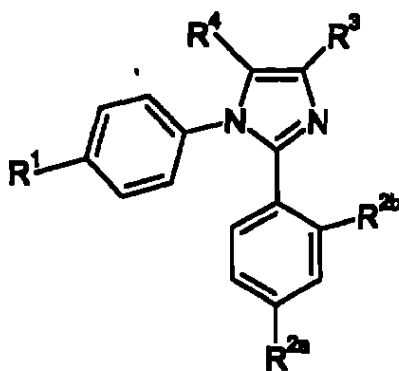
R^{2a} representa H o cloro;

R^b representa H o cloro;

R^3 representa un grupo $\text{CONHNR}^7\text{R}^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo.

5. Un compuesto de fórmula I como se representa por fórmula IA



IA

en el cual R^1 es

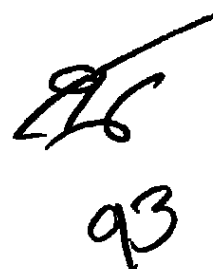
a) un grupo C_{3-6} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, b) un grupo $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o R^5 representa fenilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por 1, 2 ó 3 grupos representados por Z ;

R^{2a} representa cloro;

R^{2b} representa cloro;

R^3 representa un grupo $\text{CONHNR}^7\text{R}^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino; y

R^4 representa un grupo C_{1-3} alquilo



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente en la cual R^1 representa un grupo $R^5S(O)_2O$ en el cual R^5 representa un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las cuales R^1 es un grupo C_{4-6} alcoxil sustituido por uno o más fluoro.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las cuales R^1 es un grupo de fórmula fenil $(CH_2)_pO-$ en la cual p es 1, 2 ó 3.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las cuales R^3 representa un grupo $CONHR^7R^8$ en el cual NR^7R^8 representa piperidino.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente en la cual R^4 representa un grupo C_{1-6} alquilo.
11. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:
piperidin-1-ilamida de ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]fenil éster de ácido etanosulfónico;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]fenil éster de ácido propan-1-sulfónico;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)-imidazol-1-il]fenil éster de ácido butan-1-sulfónico;
piperidin-1-ilamida de ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico;

97
94

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)imidazol-1-il]
fenil éster de ácido 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfónico;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-(piperidin-1-ilcarbamoil)imidazol-1-il]
fenil éster de ácido 4,4,4-trifluorobutan-1-sulfónico;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-
imidazol-1-il}fenil tiofen-2-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-
imidazol-1-il}fenil piridin-3-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-
imidazol-1-il}fenil piridin-3-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-
imidazol-1-il}fenil 3-metilbutan-1-sulfonato;
4-{2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]-1H-
imidazol-1-il}fenil 3,3-dimetilbutan-1-sulfonato;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}
carbonil)-1H-imidazol-1-il]fenil 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonato;
4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metil-4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}
carbonil)-1H-imidazol-1-il]fenil 3-metilbutan-1-sulfonato;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones I a II para uso como un medicamento.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones I a II y un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

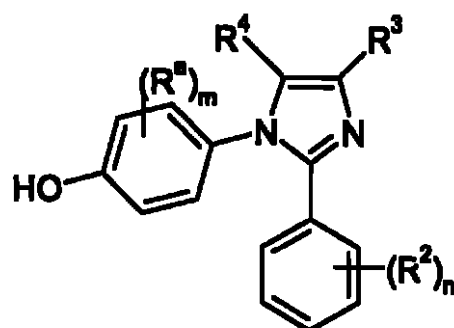
14. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones I a II en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la

memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia, y enfermedades relacionadas, y trastornos neuronales tales como demencia, trastornos neuronales, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal, y abuso prolongado, adicción y/o indicaciones de recaída.

15. Un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia, y enfermedades relacionadas, trastornos neuronales, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio y gastrointestinal, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, a un paciente necesitado de ello.

16. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de obesidad

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

~~99~~
96

II

en la cual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen previamente, con un grupo $R^{1A}-X$ en el cual R^{1A} representa un grupo tal que $R^{1A}O$ representa R^1 y X representa un grupo saliente a una temperatura en el rango de -25 a 150°C , en la presencia de un disolvente inerte y, de manera opcional, en la presencia de una base.

100
97

101428-1 WO

1/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101428-1 WO
I	Title of Invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW NZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY EG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	Södertälje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+46 0553 28820

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	applicant only MG ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London Greater London W1X 1LN United Kingdom
III-1-1	This person is	
III-1-2	Applicant for	
III-1-4	Name	
III-1-5	Address	
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only CHENG, Leifeng AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-2-1	This person is	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address	
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-3-1	This person is	
III-3-2	Applicant for	
III-3-4	Name (LAST, First)	
III-3-5	Address	
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only BOIJE, Anna, Maria, Persdotter AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden
III-4-1	This person is	
III-4-2	Applicant for	
III-4-4	Name (LAST, First)	
III-4-5	Address	
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE

19/ 98

101428-1 WO

3/5

PGT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent	
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA	
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8553 28820	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.3(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	03 April 2004 (03.04.2004)	
VI-1-2	Number	0407671.7	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	18 September 2004 (18.09.2004)	
VI-2-2	Number	0420781.7	
VI-2-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	43	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	58	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ MAR05/005	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ MAR05/005	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	MILLER, Thomas, Kerr	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

102
99

101428-1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

AS: 102/62
10
100

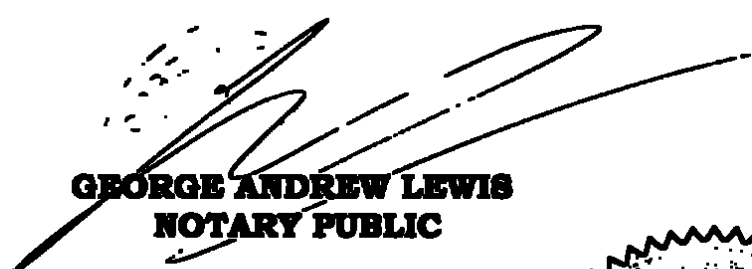
I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

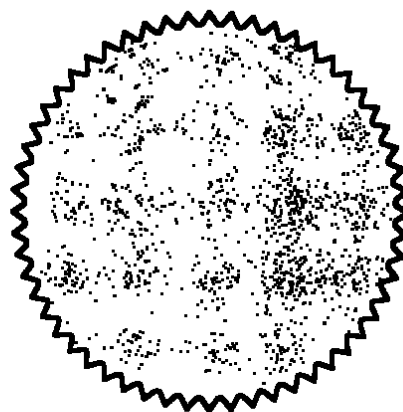
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Slough aforesaid, this 6th day of September Two Thousand and Six


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



278633

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 07 September 2006

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 **H132930**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersigned,

CHENG, Leifeng; LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte and BOLJE, Anna, Maria, Persdotter

domiciled in

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

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

THERAPEUTIC AGENTS

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

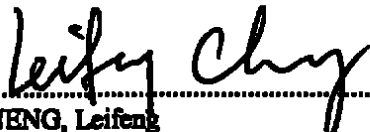
decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

Declaro asimismo que cedo y transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

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


CHENG, Leifeng
LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte
BOLJE, Anna, Maria, Persdotter

105-102

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por los cedentes y el cesionario.**

**YO, GEORGE ANDREW LEWIS, Notario Público del Pueblo de Slough en
Berkshire, debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,**

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

**QUE la(s) firma(s) puesta(s) en el documento anexo presentado ante mi son
genuinas.**

CESIÓN

**EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Slough, este 6° día de septiembre de dos mil seis.**

**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARIO PUBLICO**

106/103

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
- 2 ha sido firmado por **George Andrew Lewis**
- 3 Actuando en capacidad de **Notario Público**
- 4 lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

- 5 en Londres 6 el **07 de septiembre de 2008**
- 7 por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones
Extranjeras y de la Mancomunidad
- 8 No **H132930**
- 9 Sello/Timbre 10 Firma **R. Bawden**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domicilado(s) en

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-131-Bogartalja, Sweden

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16-56 Piso 8 mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

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

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

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

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

domiciled in Carrera 7 No 16-56 Piso 8, my (our) attorney(s) in fact with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

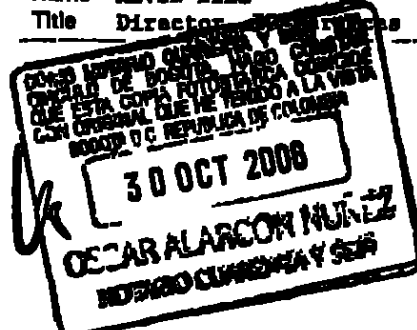
Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director



102
105

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/empreinte de

Certified/Attesté

- 5 at London/à Londres

6 the/le 17 February 2004

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

- 8 Number/sous No **G348987**

- 9 Stamp
empreinte

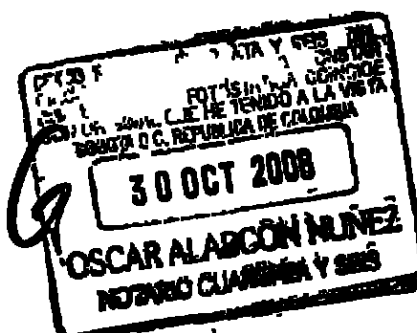
- 10 Signature J Ireland



[Handwritten signature]

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



109
106

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertälje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #18-58, P 9, Bogotá D C , Colombia

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

CERTIFICADO

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

J Ireland (Firma)

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



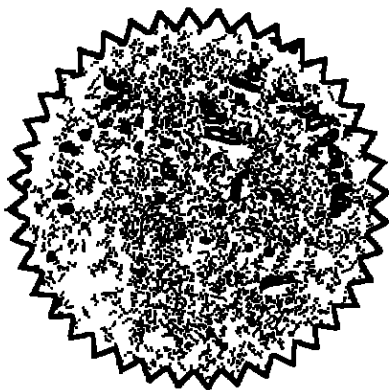
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
MAURA O KNOBL
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6 THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
- 7 BY John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO A248886
- 9 SEAL/STAMP
- 10 SIGNATURE



John E McCormac



**Brigard & Castro**
BOGOTA COLOMBIA

11/108

PODER**POWER OF ATTORNEY**

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados en Colombia y extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo

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

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

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and designate judicial and extrajudicial attorneys



Granted and signed in

Signature

Name
Title

day Jan of 2006

Suzanne E Babajko
Senior Patent Counsel

X2.109

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

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

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

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

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

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

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

Estado de
con fecha

State of
under date of

que quien confiere el presente poder es su representante

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

Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

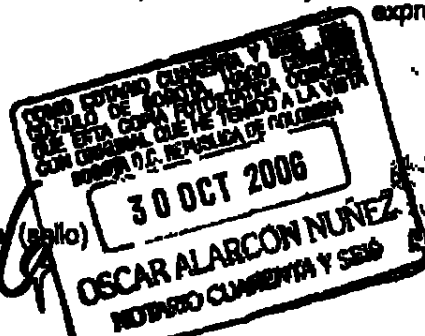
On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me
Suzanne E. Babajko

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

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

Notario Público (sello)

Notary Public



MAURA O KNOEL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 25, 2008

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

13 110

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América**

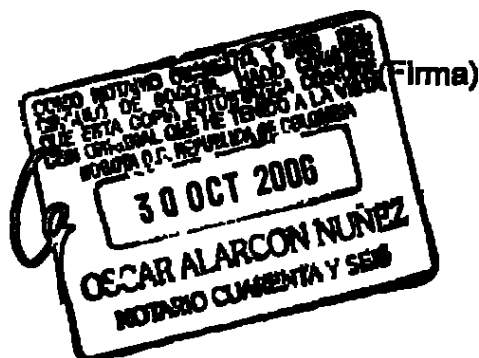
APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1 PAÍS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
- 2 ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR
MAURA O KNOBL**
- 3 ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY**
- 4 LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE
MAURA O KNOBL, NOTARIO**

CERTIFICADO

- 5 EN TRENTON, NEW JERSEY**
- 6 EL 13 DE ENERO DE 2006**
- 7 POR John E McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY**
- 8 NO A248886**
- 9 SELLO/TIMBRE**
- 10 FIRMA**





GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp de Policía	Código	9795	
País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C.No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375
Presunción de muerte		Fecha de la sentencia	
Juzgado que profiere la sentencia		Año Mes Día	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autenticación judicial ☐ Certificado Médico ☒		ANDRES DIAZ CAMPOS R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Nombre y firma del funcionario que inscribe	
Año 2004	Mes 10	Día 02	BLANCA RESTREPO NOTARIO

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE		

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

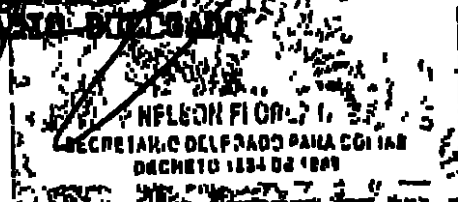
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICADO QUE.

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indistinto número **576224**
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: **05 NOV. 2004**

SECRETARIO DELEGADO



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la Invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo 13
Firma Responsable

Fecha 01 - NOV - 6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 136

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 111326
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/001153
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2228
	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,

20 DIC. 2006

ALIX CARMENZA DESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

salvarado